

Postgraduální medicína

O D B O R N Ý Č A S O P I S P R O L É K A Ř E

Postgraduální
akademie



JE OFICIÁLNÍM PARTNEREM CELOŽIVOTNÍHO
VZDĚLÁVÁNÍ LÉKAŘŮ ČESKÉ LÉKAŘSKÉ KOMORY



Postgraduální medicína

JE OFICIÁLNÍM TITULEM
CELOŽIVOTNÍHO VZDĚLÁVÁNÍ
LÉKAŘŮ ČESKÉ LÉKAŘSKÉ KOMORY

Z obsahu

- Hypospadié u dětí
- Urologická
problematika pacientů
s roztroušenou
sklerózou
- Záchovné operace
ledvin

Urologie

6/2016

ROČNÍK 18 • 129 Kč

Je to o létech, ne jen o měsících...

...kdy pacienti setrvávají na léčbě přípravkem Enbrel¹⁻⁴



ENBREL[®]

JEDINÝ ORIGINÁLNÍ PLNĚ HUMÁNNÍ
SOLUBNÍ RECEPTOR TNF- α ⁴⁻¹²

- ✓ Revmatoidní artritida⁴
- ✓ Psoriatická artritida⁴
- ✓ Ankylozující spondylitida⁴
- ✓ Radiograficky neprokazatelná axiální spondylartritida⁴
- ✓ Juvenilní idiopatická artritida⁴



ENBREL 50 mg, injekční roztok v předplněném peru, ENBREL 25 mg a 50 mg, injekční roztok v předplněné injekční stříkačce, ENBREL 10 mg a 25 mg/ml, prášek pro přípravu inj.roztoku s rozpouštědlem pro pediatr. použití • **Složení - léčivá látka:** etanerceptum 10 mg, 25 mg nebo 50 mg; a další pomocné látky. **Indikace:** V kombinaci s methotrexátem (MTX) k léčbě středně až těžké aktivní revmatoidní artritidy (RA) u dospělých, kdy po podání jiných chorobu modifikujících léků včetně MTX (pokud není kontraindikován), nebylo dosaženo adekvátní terapeutické odpovědi. Může být podáván jako monoterapie v případě intolerance MTX nebo když je pokračující léčba MTX nevhodná. Klíčové závažné aktivní a progresivní RA u dospělých, kteří nebyli předtím léčeni MTX, dále k léčbě juvenilní idiopatické artritidy (JIA), a to polyartritidy a rozvíjené oligoartritidy u dětí a dospívajících od 2 let, k léčbě psoriatické artritidy (PsA) u dospívajících ve věku od 12 let, u nichž nebylo dosaženo adekvátní odpovědi na léčbu MTX (nebo nebyl tolerován), k léčbě artritidy spojené s enthesitidou u dospívajících ve věku od 12 let, u nichž nebylo dosaženo adekvátní odpovědi na konvenční léčbu (nebo nebyla tolerována), dále k léčbě PsA a ankylozující spondylitidy (AS) dospělých včetně radiograficky neprokazatelné axiální spondylartritidy a ložiskové psoriázy dospělých a dětí od 6 let, kteří neodpovídají dostatečně nebo netolerují konvenční léčbu. **Dávkování:** Podává se subkutánně. **Dospělí - RA, PsA, AS:** 25 mg 2x týdně nebo 50 mg 1x týdně. **Ložisková psoriáza:** doporučená dávka je 25 mg 2x týdně nebo 50 mg 1x týdně, popř. 50 mg 2x týdně až 12 t. Léčba má pokračovat až do dosažení remise, až po dobu 24 t. U některých dospělých pacientů je vhodné pokračovat v terapii po 24 t. U pacientů, kteří nevykazují odpověď po 12 t., má být léčení ukončeno. **Děti (od 2 do nedosažených 18 let):** JIA: 2x týdně 0,4 mg/kg (max. 25 mg) s.c. s intervalem 3-4 dny mezi dávkami nebo 1x týdně 0,8 mg/kg (max. 50 mg). U pacientů, kteří nevykazují žádnou odpověď po 16 t., má být terapie ukončena. **Děti (od 6 let s ložiskovou psoriázou):** 1x týdně 0,8 mg/kg (max. 50 mg) až po dobu 24 týdnů. U pacientů, kteří nevykazují žádnou odpověď po 12 t., by měla být terapie ukončena. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na léčivou nebo kteroukoli pomocnou látku obsaženou v přípravku. Sepse, riziko sepse, aktivní infekce vč. chron. a lokál. infekcí. **Zvláštní upozornění:** Pacienti, u kterých se v průběhu léčby rozvine infekce, je třeba přísně monitorovat a v případě rozvoje závažné infekce, musí být Enbrel vysazen. Před zahájením léčení musí být všichni pacienti vyšetřeni na aktivní a inaktivní (latentní) tuberkulózu. Při pozitivní diagnóze aktivní tuberkulózy se nesmí terapie přípravkem Enbrel zahájit. Pacienti s rizikem HBV infekce musí být vyšetřeni na průkaz infekce HBV před zahájením léčby. U pacientů, u nichž dojde k rozvoji infekce HBV, by se měla léčba přípravkem Enbrel ukončit a zahájit léčba účinnou antivirovou terapií. Pacienti s výraznou expozicí viru varicely musí léčbu dočasně přerušit a je třeba u nich zvážit profylaktickou léčbu imunoglobulinem proti varicella zoster. Současně s přípravkem Enbrel nesmí být podávány živé vakcíny. Zvýšená pozornost musí být věnována pacientům, kteří mají v anamnéze krevní dyskrázi. Na základě farmakokinetických údajů není potřeba upravovat dávku u pacientů s renální nebo hepatální nedostatečností. Lékaři musí být ale opatrní při používání přípravku Enbrel u pacientů se středně těžkou až těžkou alkoholickou hepatitidou a městnavým srdečním selháním. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** V kombinaci s anakinrou, byla pozorována vyšší četnost závažných infekcí. Současné podávání abataceptu vedlo ke zvýšené incidenci závažných nežádoucích příhod. V kombinaci se sulfasalazinem byl zaznamenán významný pokles počtu bílých krvinek. **Těhotenství a kojení:** nedoporučuje se. Podávání živé vakcíny novorozencům po dobu 16 týdnů od poslední dávky přípravku Enbrel matce se nedoporučuje. **Nežádoucí účinky:** infekce horních cest dýchacích, bronchitidy, cystitidy, infekce kůže, alergické reakce, tvorba autoprotilátek, reakce v místě vpichu včetně krvácení, podlitin, erytému, svědění, bolesti, otoku, pruritus a horečka. **Předávkování:** Není známo žádné antidotum přípravku Enbrel. **Uchovávání:** Preferenčně uchovávejte v chladničce (2–8 °C). Chraňte před mrazem. Po rozpuštění se doporučuje roztok ihned použít. Nemíh ihned použít, doba uchovávání přípravku po otevření před použitím je v odpovědnosti uživatele. Podmínky skladování se liší v závislosti na formě a typu balení. **Balení:** Enbrel prášek a rozpouštědlo: prášek inj. lahvičce z bezbarvého skla (4 ml), rozpouštědlo-voda na injekci v předplněné inj. stříkačce. Krabička obsahuje 4 inj. lah. přípravku Enbrel, 4 předplněné inj. stříkačky, 4 jehly, 4 adaptéry lah. a 8 alkoholových tamponů. Enbrel injekční roztok: předplněná injekční stříkačka z čírého skla s jehlou a krytkou jehly nebo předplněné pero MYGLIC. Krabička obsahuje 4 předplněné inj. stříkačky a 8 alkoholových tamponů nebo 4 předplněná pera a 8 alk.tamponů. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/99/126/001-022. **Datum poslední revize textu:** 1.4.2016. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním, se prosím seznáme s úplnou informací o přípravku.

REFERENCE: 1. Strangfeld A, Hiesse F, Kekow J, et al. Comparative effectiveness of TNF alpha inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. Ann Rheum Dis. Published online 6 Jan 2009. doi:10.1136/ard.2008.098467. 2. Kristensen LE, Saxne T, Geborek P. The LUNDEX, a new index of drug efficacy in clinical practice: results of a five-year observational study of treatment with infliximab and etanercept among rheumatoid arthritis patients in southern Sweden. Arthritis Rheum. 2008;54:600-606. 3. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. Arthritis Rheum. 2010;62:22-32. 4. SPC Enbrel[®]. 5. SPC Remicade[®]. 6. SPC Humira[®]. 7. SPC Simponi[®]. 8. SPC Cimzia. 9. SPC Roactemra[®]. 10. SPC Mabthera[®]. 11. SPC Orencia[®]. 12. SPC Benepali[®]. 13. Scott LJ. Drugs 2014;74:1379-1410.



Vážení předplatitelé a možná i „neplatiči“ obdarování tímto výtiskem!

Psaní editorialů se většinou svěruje moudrým, zasloužilým, sečtělým a zkušeným odborníkům, nebo zase spíše podivínům, od nichž se očekává něco výstředního, a tím pádem i více čtivého. Sebe neřadím mezi žádné z nich. Mám však tu čest přechodně na Urologické klinice v Praze na Karlově „velet“ autorům tohoto čísla. Jsou to – až na pořadatele následujících článků, doktora Nováka – mladíci, resp. mladé lékařky. Je to tedy pro mne dvojí radost – jednak vnímám jejich ochotu či poslušnost splnit pokyn jejich přednosty

kliniky a využít šanci publikovat, a současně se opět přesvědčit, že naši mladí autoři jsou již těmi literárně sečtělými a schopnými sepsat na dané téma kvalitní, srozumitelný a didakticky správně konstruovaný edukační text.

V dnešní době není snadné oslovit lékaře dalším odborným textem. Žijeme ve šťastné době přebytků, kdy nabídka převyšuje poptávku a nejinak tomu je i ve vzdělávání. Periodikum „Postgraduální medicína“ patří mezi „klasiky“ poskytovatelů moderních informací z medicíny. V tomto čísle se dočtete o tématech někdy i tabuizovaných, jako jsou například nádory penisu, poruchy erekce, dozvíte se o současných možnostech léčby pokročilého karcinomu prostaty, o nádorech močového měchýře, ale také o imunoterapii močových infekcí nebo o jedné z nejčastějších vrozených vad u chlapců – o hypospadii.

Přeji tomuto čísle, aby bylo většinou čtenářů přečteno – nikoliv jen rozbaleno...

S úctou k autorům i čtenářům

Prof. MUDr. Tomáš Hanuš, DrSc.,
přednosta Urologické kliniky Všeobecné fakultní
nemocnice v Praze a 1. lékařské fakulty
Univerzity Karlovy

Focus – Urologie/Urology

(editor MUDr. Květoslav Novák, FEBU)

Sedláček, J. Minimálně invazivní léčba vrozeňch vad horních močových cest u dětí	553	Studnicna, L. Acute urinary tract infection	568
Drlík, M. Hypospadié v dětském věku	559	Pichlikova, Y. Immunotherapy of recurrent urinary tract infections	576
Studničná, L. Akutní uroinfekce	568	Sobotka, R. Lower urinary tract dysfunctions – diagnostics and treatment options	583
Pichlíková, Y. Imunoterapie recidivujících uroinfekcí	576	Valová, Z., Zámečník, L., Novák, K., Hanuš, T. Urinary symptoms in patients with multiple sclerosis	592
Sobotka, R. Dysfunkce dolních cest močových – možnosti diagnostiky a léčby	583	Voboril, V. Therapy of urolithiasis at the beginning of the 21 st century	600
Valová, Z., Zámečník, L., Novák, K., Hanuš, T. Urologická problematika pacientů s roztroušenou sklerózou	592	Hradec, T., Zamecnik, L. Erectile dysfunction	608
Voboril, V. Terapie urolitiázy na začátku 21. století	600	Plincelnerova, L., Capoun, O. Treatment of advanced prostate cancer	618
Hradec, T., Zámečník, L. Erektální dysfunkce	608	Fiala, V., Pešl, M. Non-infiltrating bladder tumours – diagnostics and therapy	625
Plincelnerová, L., Čapoun, O. Léčba pokročilého karcinomu prostaty	618	Novak, K. Laparoscopic radical prostatectomy	631
Fiala, V., Pešl, V. Neinfiltrující nádory močového měchýře – diagnostika a terapie	625	Macek, P. Nephron sparing surgery optional	636
Novák, K. Laparoskopická radikální prostatektomie	631	Pešl, M. Surgical treatment of penile cancer	646
Macek, P. Záchovné operace ledvin	636	Vavrova, L. Diagnosis and treatment of benign prostatic hyperplasia	654
Pešl, M. Chirurgická léčba nádorů penisu	646	Test	661
Vávřová, L. Diagnostika a léčba benigní hyperplazie prostaty	654		
Test	661		
Sedlacek, J. Minimally invasive treatment of congenital anomalies of the upper urinary tract in children	533		
Drlík, M. Hypospadias in childhood	559		

Postgraduální medicína



POSTGRADUÁLNÍ MEDICÍNA

číslo 6/2016

ŠÉFREDAKTORKA MUDr. Michaela Lizlerová

EDITORKA PhDr. Edita Vitoušová

PRODUKČNÍ REDAKCE Jana Schrammová

REDAKČNÍ RADA

Předseda: prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc.
Členové: prof. MUDr. František Antoš, CSc.,
doc. MUDr. Alexander Čelko, CSc.,
doc. MUDr. Jaroslav Feyereisl, CSc., prof. MUDr. Pavel Gregor, DrSc.,
MUDr. Otto Herber, doc. MUDr. Jaroslav Hinšt, CSc.,
prof. MUDr. Jiří Horák, CSc., prof. MUDr. Václav Monhart, CSc.,
prof. MUDr. Jiří Nevořal, CSc., prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc.,
doc. MUDr. Jitka Patočková, Ph.D., doc. MUDr. Zdeněk Ráčil, Ph.D.,
prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

GRAFICKÁ ÚPRAVA Jan Borovka

INZERCE DIVIZE MEDICAL SERVICES Kristína Kupcová
tel. 225 276 355, e-mail: kupcova@mf.cz

GENERÁLNÍ ŘEDITEL Ing. David Hurta

ŘEDITEL MEDICAL SERVICES Karel Novotný, BA (Hons)

DTP

retuš Miloslav Pařík (vedoucí) Milan Kubička, Petr Novák

MARKETING A DISTRIBUCE

ŘEDITEL MARKETINGU A DISTRIBUCE: David Švanda
BRAND MANAGER Petra Trojanová
MANAŽERKA VÝROBY A DISTRIBUCE: Lucie Bittnerová

VYDÁVÁ Mladá fronta a. s. www.mf.cz

ADRESA REDAKCE:

Postgraduální medicína, Mezi Vodami 1952/9
143 00 Praha 4, tel. 225 276 378, 225 276 379
sekretariát: 225 276 111, fax 225 276 222
e-mail: lizlerova@mf.cz, vitousova@mf.cz, pm@mf.cz

DISTRIBUCE

Předplatně pro ČR vyřizuje: A.L.L. production s. r. o.,
P. O. BOX 732, 111 21 Praha 1
tel. 800 248 248, e-mail: mladafronta@predplatne.cz,
www.mf.cz

OBJEDNÁVKY DO ZAHRAŇICÍ:

Mediaservis s. r. o., Zákaznické centrum
Víděnská 995/63, 639 63 Brno
tel. +420 532 165 165, e-mail: export@mediaservis.cz

OBJEDNÁVKY DO SR:

Mediaprint Kapa Pressegrasso, a. s.,
oddelenie inej formy predaja, P. O. Box 183,
Vajnorská 137, 830 00 Bratislava 3, tel. 02/444 588 21, 16,
fax 02/444 588 19, e-mail: predplatne@abompkapa.sk

Vydavatel a redakční rada nenesou odpovědnost
za obsah inzerátů ani jiných materiálů komerční povahy.
Smluvní vztah mezi vydavatelem a předplatitelem
se řídí všeobecnými obchodními podmínkami pro předplatitele.
Předplatně se automaticky prodlužuje.
Časopis je indexován v Bibliographia medica Českoslovača.
Časopis je zařazen do Seznamu recenzovaných
neimpaktovaných periodik vydávaných v České republice.

Tisk TRIANGl a. s.

Časopis vychází 29. 11. 2016
číslo 6/2016, ročník 18
MK ČR E 15723, ISSN 1212-4184

Přetisk a jakékoli šíření povoleno pouze
se souhlasem vydavatele.

Minimálně invazivní léčba vrozených vad horních močových cest u dětí

MUDr. Josef Sedláček, FEBU, FEAPU

Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Urologická klinika

SOUHRN

Vrozené vývojové vady horních močových cest tvoří významnou skupinu onemocnění, kde je část dětí nutné operovat. Laparoskopie stejně jako v jiných oblastech chirurgie i zde nabídla výhody miniinvazivní chirurgie. Poskytuje možnost zvětšení obrazu, přesnou disekci tkání a tím minimalizaci operačního traumatu. Menší operační trauma je spojeno se sníženou spotřebou analgetik, kratší hospitalizací a to při zachování dobrých funkčních výsledků a bezpečnosti dítěte. V neposlední řadě je spojena s výborným kosmetickým výsledkem, jehož význam roste s věkem pacienta. Výkony jsou prováděny jak pro obstrukční, tak refluxní vady ledvin se simplexními i zdvojenými kalichopánvičkovými systémy. Na některých pracovištích jsou laparoskopické operace u vybraných skupin těchto onemocnění upřednostňovány před otevřenou operací. Sporný zatím zůstává benefit laparoskopie u nejmenších dětí, zejména mladších jednoho roku. Retroperitoneoskopie podobně jako otevřené výkony nabízí možnost operovat primárně retroperitoneálně uložené orgány jako ledviny a vývodné močové cesty bez nutnosti vstupu do břišní dutiny. Představuje také alternativu u dětí, kde transperitoneální laparoskopický výkon není z různých důvodů možný nebo je spojen s vyšším operačním rizikem.

KLÍČOVÁ SLOVA

hydronefróza • megaureter • vezikoureterální reflux • pyeloplastika • heminefektomie • ureteropyeloanastomóza • ureteroureteroanastomóza • nefrektomie • laparoskopie • retroperitoneoskopie

SUMMARY

Sedlacek, J. Minimally invasive treatment of congenital anomalies of the upper urinary tract in children

Congenital defects of upper urinary tract, represents an important group of surgically treated problems in paediatric urology. Laparoscopy brings an advantage of miniinvasive approach to this field of surgery. It offers possibility of view magnification with precise tissue dissection and minimal surgical trauma. Decreased operation trauma is associated with decreased analgesic consumption, shorter hospital stay with preserved good functional results and child safety. It is also associated with excellent cosmetic results mainly important for older patients. Procedures are performed for both, obstructive and refluxing uropathies in simplex and also in duplex kidney anomalies. In some institutions are laparosc-

pic procedures in selected cases methods of choice before open ones. Still controversial is benefit of laparoscopy for youngest children, especially under one year of age. Retroperitoneoscopy offers possibility of extraperitoneal approach to the primary retroperitoneal organs like a kidney, renal pelvis and ureter. It also represents an alternative for children where transperitoneal laparoscopic approach is not possible or is potentially associated with increased surgical risks.

KEY WORDS

hydronephrosis • megaureter • vesikorenal reflux • pyeloplasty • heminephrectomy • uretero-pyelostomy • uretero-ureterostomy • nephrectomy • laparoscopy • retroperitoneoscopy

Vrozené vývojové vady horních močových cest tvoří důležitou a klinicky závažnou skupinu vrozených onemocnění v praxi dětského urologa. Tato onemocnění mohou být spojena s obstrukcí v odtoku moči (kongenitální hydronefróza, obstrukční megaureter, ektopický megaureter...) nebo s refluxem moči z močového měchýře do močovodu a ledviny (primární vezikoureterální reflux, refluktující megaureter...). Vzácněji pak nalézáme u dítěte kombinaci obou patologických stavů (např. zdvojené anomálie s ektopickým megaureterem horního segmentu a refluxem do dolního segmentu). V pediatricko-urologické praxi bývají tato vrozená onemocnění nejen horních, ale i dolních močových cest, jako jsou chlopeč zadní uretry nebo vrozená stenóza močové trubice, spojená také s obstrukcí nebo refluxem, označována obecnějším výrazem vrozené obstrukční nebo refluxní uropatie. Péče o pacienty s těmito onemocněními je založena na včasné detekci klinicky významné obstrukce. Tedy takové překážky v odtoku moči, která povede k trvalému a nezvratnému poškození renální funkce, jestliže nebude včas odstraněna. Ve druhém případě vezikoureterálního či vezikorenálního refluxu je léčba zaměřena na prevenci a odstranění rizika febrilních uroinfekcí, které mohou vést k vývoji jizev v ledvinovém parenchymu a opět k trvalé ztrátě ledvinové funkce. Řada dětí s refluxními a obstrukčními uropatiemi je zachycena již v rámci prenatalního sonografického screeningu. Nalézána je zejména jedno- nebo oboustranná dilatace dutého systému ledviny plodu, v závažnějších případech pak i megavezika, megauretery nebo oligohydramnion. Další skupina dětí s vrozenými vývojovými vadami horních močových cest je zachycena v rámci postnatálního sonografického screeningu, jestliže se na daném porodnickém pracovišti provádí. Známkou možné vady je opět dilatace dutého systému ledvin, zdvojení ledviny, nález dilatovaného močovodu, solitární ledviny, asymetrie velikosti

ledvin nebo změny echogenity renálního parenchymu. I přesto je velká část dětí zachycena až v rámci první nebo opakované ataky febrilní uroinfekce, vyšetření pro neprospívání, nekliš dítěte nebo opakované bolesti břicha, vzácně pak při vyšetření pro recidivující bakteriurie, perzistující denní nebo noční inkontinenci moče nebo ureterickou inkontinenci u dívek.

Jestliže je v průběhu sledování identifikována klinicky významná obstrukce, opakují-li se febrilní uroinfekce i přes zajišťovací léčbu antibiotiky nebo přetrvává-li u dítěte významná patologie, která znamená dlouhodobé či dokonce celoživotní riziko poškození funkce ledviny, vývoje urolitiázy, rozvoje renální hypertenze event. febrilních uroinfekcí, doporučujeme chirurgickou léčbu. Principiálně je tato léčba zaměřena na odstranění překážky v odtoku moči, odstranění vezikoureterálního refluxu, resekci afunkčních ledvinových segmentů nebo odstranění celého hypofunkčního nebo afunkčního orgánu. Rekonstrukční operační výkony pro vrozené vady horních močových cest zahrnují jednak operace na úrovni ledvin, močovodů, ale také na úrovni močového měchýře.

Dnes víme, že laparoskopie postupně pronikla téměř do všech oblastí chirurgie, etablovala se jako plnohodnotná operační technika, schopná nabídnout miniinvazivní alternativu téměř všech typů operací v přirozených či uměle vytvořených tělních dutinách. Potvrdila svoji suverenitu díky zvětšení obrazu s možností přesnější tkáňové disekce, menší pooperační bolesti, spotřebě analgetik, výbornému kosmetickému efektu a zkrácení délky hospitalizace při zachování dobrých funkčních nebo onkologických výsledků.⁽¹⁾ Obdobně a logicky si laparoskopie našla své místo i na poli rekonstrukční dětské urologie. Její role je natolik významná, že u některých diagnóz, jako je například nehmatné varle, je dokonce suverénní metodou volby. Obdobně se tato metoda prosazuje i v operativě vrozených vad horních močových cest.⁽²⁾

Rozvoj laparoskopie a miniinvazivní chirurgie v dětské urologii má určitá specifika a je ovlivňován několika faktory. Jednak otevřené operace vykazují dlouhodobě dobré funkční výsledky s relativně nízkým výskytem komplikací. Vliv na časný plnohodnotný návrat k běžnému životu je u nejmenších dětí zejména pod rok věku irelevantní. Navíc laparoskopie u nejmenších dětí naráží na omezené možnosti operačního prostoru. Většina těchto především technických omezení byla eliminována zavedením menších a kratších operačních nástrojů například o průměru 3 mm a délce 30 cm. Také rostoucí zkušenosti s laparoskopii v centrech s vysokými počty těchto operací vedly v některých případech k vytvoření specifických postupů, které usnadňují disekci operovaných struktur, zrychlují průběh operace, minimalizují operační trauma a přitom neovlivňují dobré funkční výsledky.⁽³⁾ V neposlední řadě je třeba zmínit i rizika spojená se specifiky anestezie u nejmenších dětí, které rychle ztrácí tělesnou teplotu a mají omezenou kardiopulmonální rezervu. U dětí totiž převažuje brániční typ dýchání, kapnoperitoneum omezuje exkurze bránice a snižuje tak možnost výměny krevních plynů. Situace je navíc komplikována vyšší resorpcí CO₂ do běhu při kapnoperitoneu. Omezená ventrikulární compliance srdce omezuje možnosti jak zvýšit srdeční výdej. To je u malých dětí možné jen za cenu zvýšení srdeční frekvence, která vede ke zvýšené spotřebě kyslíku v myokardu. Hrudník malých dětí má větší compliance. Vyšší inspirační tlak během umělé ventilace tak vede k větší expanzi plic a vyššímu riziku barotraumatů.⁽⁴⁾ Také samotné kapnoperitoneum není u dětí bez rizika. Vyvolává hyperkapnii, respirační acidózu, vysouší dutinu břišní a rychlá výměna plynu během výkonu ochlazuje tělesné jádro dítěte. Zvýšený intraperitoneální tlak

vede ke kompresi cév a ischemii splanchniku. Po zrušení přetlaku vede reperfúze orgánů k uvolnění volných radikálů, oxidativnímu stresu ve tkáních a zvýšeným nárokům na metabolismus, oběh a ventilaci.⁽⁴⁾ Přesto je z dnes již dlouhodobých zkušeností patrné, že se jedná o bezpečnou metodu.⁽⁵⁾ Na uvedená rizika je třeba myslet zejména u komplikovaných a rizikových pacientů. V dětské urologii jsou operace vrozených vad horních močových cest obvykle prováděny konvenční laparoskopickou technikou pomocí speciálních nástrojů, zavedených do přirozených tělních dutin (např. břišní dutina) naplněných plynem, přes tzv. porty nebo trokary. Nástroji je pak uvnitř těla pacienta proveden vlastní operační výkon. Jestliže je výkon prováděn v peritoneální dutině, hovoříme o tzv. transperitoneálních laparoskopických výkonech. Ve snaze snížit riziko poranění nitrobřišních orgánů jako střev, jater apod., při operaci primárně retroperitoneálně uložených orgánů (ledvina, nadledvina, ledvinová pánvička, močovod) byla zavedena operační technika, založená na principu umělého vytvoření dutiny a tím i operačního prostoru v retroperitoneu, tzv. retroperitoneoskopie.⁽⁶⁾ Z krátké incize na boku nebo více dorzálně je otevřeno retroperitoneum. Pomocí expanzního balónu vsunutého incizí do retroperitonea je vytvořen vlastní operační prostor, do kterého jsou zavedeny pracovní nástroje a realizován vlastní výkon. Kromě již uvedené výhody nižšího rizika poranění intraperitoneálních orgánů nevede ke vzniku adhezí a tento přístup je výhodný u pacientů, kde je vyšší riziko infekčních komplikací – například u dětí s infikovanými renálními segmenty, kde pooperační perforace či leak infikované moči do operačního pole může způsobit vážné pooperační komplikace jako peritonitidu či mezikličkový absces. Limitační metody je ještě menší operační prostor než v peritoneální dutině a z toho vyplývající poměrně dlouhá doba, která je nutná pro bezpečné zvládnutí této techniky.

Právě poměrně dlouhá výuková křivka nutná k dobrému a bezpečnému zvládnutí konvenční laparoskopie u dětí je důvodem, proč vidíme v posledních letech výrazný nástup robotické operativy i v dětské urologii. Prostorový 3D pohled a možnost 360st. manipulace nástroji ve všech osách uvnitř těla pacienta, jsou zásadní pro usnadnění rekonstrukčních operací. Navíc technický a technologický pokrok přináší postupně menší varianty robotických nástrojů a tím dále facilituje pronikání miniinvazivní robotické chirurgické léčby do problematiky vrozených vývojových vad horních močových cest. I přesto ale zůstává laparoskopická a robotická operativa v dětské urologii soustředěna na specializovaná centra s dostatečným nejen technickým vybavením, ale disponující také adekvátními možnostmi a zkušenostmi s anestezií malých dětí a odpovídající pooperační péčí.

LAPAROSKOPICKÁ PYELOPLASTIKA

Pyeloplastika je operační výkon prováděný u dětí s vrozenou hydronefrózou s klinicky významnou obstrukcí, tedy s narůstající dilatací, nebo klesající nebo nízkou relativní funkcí postižené ledviny. Jindy jsou důvodem k operaci symptomy – febrilní uroinfekce, neprospívání, bolesti břicha apod. Během výkonu je odstraněna překážka, která je v tomto případě v pyeloureterální junkci (PUJ), přechodu pánvičky a močovodu. Etiologicky je překážka v odtoku nejčastěji způsobena vrozeným zúžením, „zalomením“ PUJ při vysokém odstupu močovodu z pánvičky nebo malrotací ledviny. Jindy je důsledkem aberantně probíhajícího cévního svazku, který samostatně zásobuje dolní pól ledviny a kříží tak svým průběhem močovod, respektive oblast PUJ. Vzácně je pak vrozená hydronefróza důsledkem fúzní anomálie ledviny, jako například u podkovovité ledviny (ren



Obr. 1 Vyklenutá pánvička levé ledviny mediálně od colon descendens při transmezokolické laparoskopické pyeloplastice (zdroj: archiv autora)

arcuatus), kdy je močovod komprimován v úseku, kde naléhá na parenchymový můstek. Vlastní operační výkon je založen na několika principech – jednak kompletní excizi pyeloureterálního přechodu a následné anastomóze pánvičky a močovodu (resekční pyeloplastika podle Anderson-Hynes), rozšíření stenotického úseku (Fengerova plastika, Culp deWeerdova plastika) nebo přerušení PUI a následné anastomóze ureteru s lalokem vytvořeným z ledvinné pánvičky (Kučerova pyeloplastika). Celkově vykazují operace vrozené hydronefrózy vysokou úspěšnost přesahující 97 %.⁽⁷⁾

Miniinvazivní alternativu představuje laparoskopická pyeloplastika, která kopíruje principy otevřených operací. Jsou prováděny jak transperitoneální, tak retroperitoneoskopické výkony. Funkční výsledky jsou zcela srovnatelné s výsledky otevřených operací a pohybují se mezi 92–100 %.^(8, 9) Během transperitoneální laparoskopické operace je ledvina a ledvinná pánvička obnažena poté, co je v tzv. Toldtově linii incidováno nástěnné peritoneum laterálně od tračnicku. Mediálním odkloněním hepatické flexury vpravo a lienární flexury tračnicku vlevo pronikáme k ledvině a její pánvičce. Na levé straně je ale tračník upnutý poněkud kranálněji a pánvička se reálně nachází mediálně od tračnicku za nástěnným peritoneem. U dětí, kde je relativně malé množství intraabdominálního tuku, bývají dilatovaná pánvička a proximální močovod dobře patrné, jak vystupují mezi kolickými tepnami levé části tlustého střeva. Prostou incizí peritonea přímo nad dilatovanou pánvičkou tak lze proniknout přímo k PUI a kranálnímu části ureteru. Tento tzv. transmezokolický přístup je možný jen vlevo (Obr. 1). A protože není třeba mobilizovat a odklánět tračník, rozsáhle preparovat oblast ledviny a pánvičky, celkový operační čas je oproti standardnímu laterokolickému přístupu kratší.⁽³⁾

Alternativu k transperitoneální laparoskopické operaci vrozené hydronefrózy představuje retroperitoneoskopická pyeloplastika. Tento přístup je některými autory preferován, jednak vzhledem k již zmíněným výhodám (prevence poranění orgánů, prevence adhezí...), tak i pro nízké riziko komplikací z případného pooperačního urinózního leaku.⁽¹⁰⁾ V klinické praxi existují dvě varianty výkonu, užívanější laterální přístup s polohou nemocného na boku, nebo dorzální s polohou nemocného na břiše.⁽¹¹⁾ Omezený operační prostor při retroperitoneoskopické operaci hydronefrózy, zvláště jedná-li se o velkou dilataci pán-

vičky, dorzální přístup k pánvičce, kdy může dojít k přehlédnutí aberantního cévního svazku a je-li svazek identifikován, pak je nutné šít anastomózu za tímto svazkem, činí z operace technicky značně náročný výkon a vyžaduje rozsáhlé zkušenosti s laparoskopickou operativou.^(12, 13)

Nejčastější pooperační komplikací je urinózní leak, v některých případech doprovázený teplotami. Prevencí pooperačního úniku moči z anastomózy je použití nějaké formy derivace moči. Nejčastěji jsou používány ureterální stenty, nefrostomie nebo ureterální katétr. Ze zkušeností s otevřenými operacemi víme, že riziko urinózní sekrece po operaci je relativně malé, a to zejména u nejmenších dětí. Proto je v této skupině možné bezpečně provedení pyeloplastiky i bez použití derivace moči z ledviny u více než poloviny dětí.⁽¹⁴⁾ Podobné výsledky má i laparoskopická pyeloplastika. I zde je při pečlivém sešití anastomózy umožněným zvětšením obrazu u téměř poloviny dětí (49 %) dokončit operaci bez použití ureterálního stentu, nefrostomie nebo uretrální cévky s nízkým rizikem pooperačního urinózní leaku (11,4 %). Nevhodnými kandidáty na bezstentový typ výkonu jsou pacienti s aberantním cévním svazkem, tenkostěnnou pánvičkou, gracilním močovodem nebo malrotací ledviny.⁽¹⁴⁾

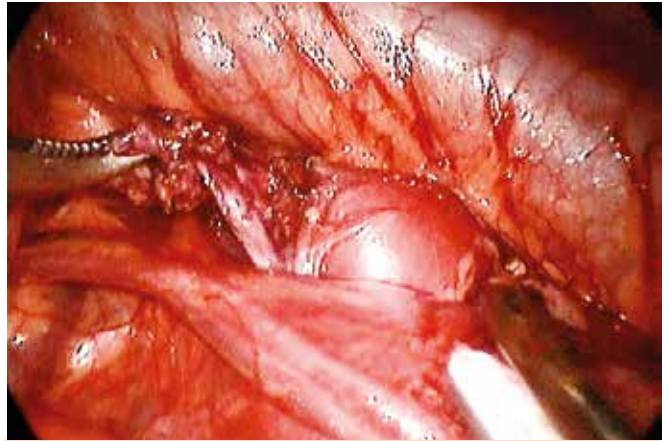
LAPAROSKOPICKÁ NEFREKTOMIE

V některých případech může být vrozená vada horních močových cest a ledviny spojená již od narození s těžkým poškozením nebo úplným zánikem její funkce. Jindy je tento stav výsledkem opakovaných zánětů nebo pozdně diagnostikované klinicky významné obstrukce. I přes nízkou nebo nulovou funkci může ale taková ledvina představovat dlouhodobé riziko, jednak zánětlivých komplikací, jako jsou opakované febrilní uroinfekce nebo recidivující signifikantní bakteriurie, ale i riziko rozvoje renální hypertenze. V řadě případů je proto nezbytné ledvinu odstranit. Vzhledem k benigní povaze onemocnění a zpravidla malé velikosti nefunkční ledviny, je požadavek na miniinvazivní způsob provedení nefrektomie zřejmý. Laparoskopická a retroperitoneoskopická nefrektomie, případně doplněná o ureterektomii či megaureterektomii, představují metodu volby zejména v adolescentním věku. Přináší excelentní kosmetický výsledek, menší potřebu pooperační analgezie, v případě retroperitoneoskopické operace i minimální riziko intraperitoneálních komplikací a celkově dobré výsledky s nízkým výskytem komplikací (5,3 %) v dlouhodobém sledování.⁽¹⁵⁾ To jsou důvody, proč je na řadě pracovišť, která mají dostatek zkušeností s podobnými operacemi, laparoskopická nebo retroperitoneoskopická nefrektomie metodou volby u naprosté většiny dětí včetně těch nejmenších kolem roku věku.

Laparoskopická operace nabízí větší operační prostor. Je výhodná v situaci, kdy plánujeme spolu s nefrektomií i totální ureterektomii. Tento přístup je preferován i u dětí po opakovaných těžkých zánětech postižené ledviny, které vedou k reaktivním jizevnatým změnám v okolí ledviny a komplikují založení a expanzi dutiny v retroperitoneu při retroperitoneoskopii. Naproti tomu retroperitoneoskopický výkon je možný i tam, kde je transperitoneální operace komplikovaná, nebo dokonce nemožná. Zejména u dětí po opakovaných peritonitidách, dětí s peritoneální dialýzou, ventrikulo-peritoneálním shuntem nebo po opakovaných výkonech v dutině břišní s rozsáhlými adhezemi.⁽¹⁶⁾ Na rozdíl od onkologické laparoskopické operativy, kde po odstranění postiženého orgánu nastává problém s jeho vyjmutím z dutiny břišní, nepředstavuje v případě vrozených vad ledvin, vynětí odstraněné ledviny a močovodu větší problém. Preparát vlastní ledviny je většinou malý, pooperačně lze odsát dilatovaný dutý systém a kolabovanou ledvinu s mo-



Obr. 2 Preparát ledviny s částí močovéhoodu po retroperitoneoskopické nefrektomii (zdroj: archiv autora)



Obr. 3 Transmezokolická heminefektomie horního segmentu vlevo. V levém nástroji zachycený resekovaný horní segment ledviny s močovodem. (zdroj: archiv autora)

čovodem obvykle nebývá obtížné odstranit incízi po jednom z trokarů (Obr. 2).

LAPAROSKOPICKÉ OPERACE ZDVOJENÝCH ANOMÁLIÍ LEDVIN

Zdvojené anomálie představují další velkou skupinu vrozených vývojových vad ledvin a horních močových cest. Specifickým je pro ně fakt, že mohou být spojeny jak s obstrukcí, tak i s refluxem moči. U dětí indikovaných k operační léčbě jsou prováděny výkony na úrovni ledviny, močovéhoodu nebo močového měchýře. Výkony mohou být ablační s odstraněním afunkční části zdvojené ledviny, případně s odstraněním příslušného močovéhoodu, tzv. heminefektomie nebo heminefroureterektomie. Nejčastěji je odstraňován horní segment, kde je porucha funkce důsledkem ektopického vyústění močovéhoodu s rozvojem obstrukce a megaureteru. Vzácně je pak odstraňován dolní segment zdvojené ledviny. V takovém případě je poškození důsledkem vezikoureterálního refluxu.

Druhou skupinou jsou záchovné operace, během kterých propojíme močovod obvykle patologicky změněného kraniálního dutého systému s pánvičkou intaktního dolního systému. Cílem je zajistit volný odvod moči pokud možno bez současného vezikoureterálního refluxu. Ureteropyeloanastomóza, jak se výkon nazývá, se provádí na úrovni ledviny. Další možností, jak provést tuto záchovnou operaci, je propojení obou močovodů na úrovni jejich vstupu do pánve. Pak hovoříme o ureteroureteroanastomóze. Výkony jsou prováděny nejen u dětí se zachovalou funkcí obou ledvinových segmentů, ale i v případech, kdy lokální anatomické poměry jako cévní anomálie zvyšují riziko významného poškození funkčního segmentu během operace.

LAPAROSKOPICKÁ HEMINEFREKTOMIE

Důvodem k odstranění afunkčního nebo hypofunkčního segmentu zdvojené ledviny bývají opakované febrilní uroinfekce, ureteterická inkontinence při extrasfinktericky vyústěném močovéhoodu horního segmentu u dívek nebo symptomatický vezikoureterální reflux do dolního segmentu spojený se ztrátou jeho funkce. Principem operace je odstranění postižené části zdvojené ledviny a příslušného močovéhoodu při současném maximálním zachování funkce zbývajících orgánů. Během operace jsou vyhledány cévy, které zásobují odstraňovaný segment, tyto jsou přerušeny a poškozený parenchym je pak oddělený.

Laparoskopická operace je prováděna transperitoneálně i retroperitoneoskopicky. První ze jmenovaných je výhodná zejména tam, kde plánujeme odstranit i dilatovaný megaureter, který může být zdrojem perzistující bakteriurie. Transperitoneální přístup nabízí dobrý operační prostor a mediální přístup k postižené ledvině. Na mediální straně ledviny je cévní stopka a dostatečný operační prostor umožňuje v indikovaných případech provedení ureterektomie až hluboko do pánve k močovému měchýři. Vpravo pronikáme k ledvině laterokolicky, vlevo lze i heminefektomii u některých pacientů provést transmezokolicky (Obr. 3). Jednoznačnou výhodou laparoskopického přístupu je minimální mobilizace ledviny, což prakticky eliminuje riziko pooperační torze cévní stopky. Magnifikace obrazu přispívá k přesnému a bezpečnému ošetření cév postiženého segmentu a snižuje tak dále riziko poškození ponechané části ledviny. Vlastní resekce v parenchymu je obvykle provedena harmonickým skalpelem, který zároveň resekční okraj koaguluje. Zpravidla tak není nutné nakládat hemostatické stehy a tím opět snižujeme poškození zbylé části parenchymu. Resekát ledviny případně i močovéhoodu jsou opět odstraněny malou incízi po zavedení trokaru.

Mezi hlavní rizika heminefektomie patří již zmíněné poškození funkčního segmentu. Kompletní ztráta funkce ponechané ledviny je poměrně vzácná, uváděný výskyt této komplikace je v rozmezí mezi 0–9,1 %.^(17, 18, 19) Obvykle se jedná o důsledek cévního poškození během operace, trakčního cévního traumatu s poškozením endotelu a intimy s následným vývojem trombózy nebo ischemie ledviny při kompresi cév kapnoperitoneem.^(18, 19) Kontrolní pooperační izotopové vyšetření ale není pro ověření zachované funkce doporučováno. Průměrný pokles funkce se pohybuje jen kolem 3,6 % a pooperační průkaz perfúze dopplerovským sonografickým vyšetřením je dostačující.⁽¹⁹⁾ Resekce ledviny je také spojena s rizikem peri- i pooperačního krvácení nebo vývoje urinomu při lézi kalichopánvičkového systému dolní moiety. Vzácně pak může dojít během odstraňování močovéhoodu resekovaného segmentu k poškození močovéhoodu pro ponechanou část ledviny. Celkový výskyt komplikací je po laparoskopické heminefektomii uváděn mezi 0–13,6 %.⁽¹⁷⁾

LAPAROSKOPICKÁ URETEROPYELOANASTOMÓZA

Záchovný rekonstrukční výkon na úrovni ledviny – ureteropyeloanastomóza, indikujeme u dětí se zdvojenými anomáliemi se zachovanou funkcí obou segmentů, které trpí opakovaný-

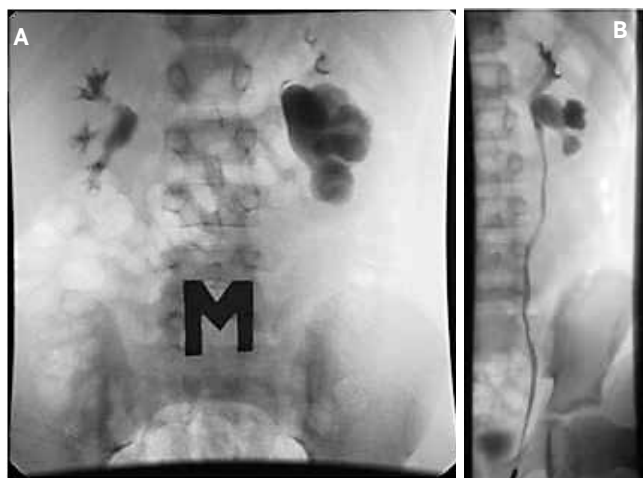


Obr. 4 Snímek vylučovací urografie u dívky po laparoskopické ureteropyeloanastomóze vpravo (zdroj: archiv autora)

mi febrilními uroinfekcemi, zjišťujeme u nich narůstající dilataci kalichopánvičkového systému nebo se jedná o dívky s ureterickou inkontinencí. Tato operace má dvě varianty. V prvním případě se jedná o řešení kompletně zdvojeného kalichopánvičkového systému s megaureterem horního segmentu. Močovod horní poloviny ledviny je přerušen na úrovni pánvičky pro dolní segment. Pánvička je otevřena na mediální straně a močovod je našit na otevřenou pánvičku. Kontinuita pánvičky a močovodu dolního segmentu je plně zachována (Obr. 4). V dalším kroku pak obvykle odstraňujeme většinu nebo kompletně celý močovod horního segmentu až do pánve. Druhý méně častý typ operace je určen pro jedince s nekompletním zdvojením, kteří trpí hydronefrózou dolního segmentu při ureter fissus (Obr. 5a, 5b). Pánvička dolního segmentu je resekována podobně jako při resekční pyeloplastice, včetně krátkého stenotického úseku ureteru, který vede ke spojení obou močovodů. Ureter horního segmentu se pak na laterální straně podélně otevře a sešije s otevřenou a resekovanou pánvičkou dolního segmentu.

Laparoskopický přístup nabízí i zde řadu výhod. Operace je prováděna transperitoneálně v semilumbotomické poloze. Mediální přístup k ledvině je zásadní pro dobrou identifikaci často gracilní pánvičky dolního segmentu, která může být uložena poměrně hluboko v renálním sinu. I zde je benefitem minimální mobilizace vlastní ledviny a magnifikace obrazu. Transperitoneální přístup umožňuje v případě potřeby provedení kompletní ureterektomie horního segmentu. Důležitým krokem během operace je způsob derivace moči. Vzhledem k faktu, že není přerušena kontinuita pánvičky a močovodu dolního segmentu, je v některých případech možné dokončit rekonstrukci bez použití derivace. Jindy je odvod moči do vodotěsného zhojení anastomózy zajištěn retrográdně zavedenou ureterální cévkou nebo stentem. Ureterální stent je výhodný zejména u operace pro hydronefrózu dolního segmentu při ureter fissus, kde je dostatečný prostor k uložení proximálního konce stentu v dilatované pánvičce. V případě kompletní duplexní anomálie je totiž pánvička dolního segmentu velmi malá a stent v ní není možné umístit. Jestliže je tedy peroperační použití derivace moči nutné a nelze-li zavést uretrální katétr, pak je jedinou možností nefrostomie. Urinózní sekrece patří mezi hlavní pooperační komplikace metody. Řešením je dodatečné zavedení nějaké formy derivace moči – nejčastěji je to opět ureterální katétr nebo nefrostomie, v některých případech i uretrální stent.

Anastomóza na úrovni ledviny mezi gracilní, intrarenální pánvičkou dolní močety a dilatovaným silnostěnným močovodem horního segmentu v blízkosti hlavních cév ledviny je technicky obtížná. Právě technická náročnost operace je důvodem, proč je některými chirurgy preferováno jednodušší řešení a sice ureteroureteroanastomóza nad vstupem močovodů do pánve. Jedná se o anastomózu typu end-to-side, kdy je močovod či megaureter horního segmentu přerušen a našit na úrovni nad zkřížením s velkými cévami na podélně otevřený ureter dolního segmentu. Močovod dolního segmentu je peroperačně zajištěn opět stentem nebo ureterálním katétre, jednak pro snadnou orientaci a jednak pro zajištění optimálních podmínek pro zhojení.⁽²⁰⁾ Močovody jsou v této lokalizaci laparoskopicky relativně snadno přístupné. V okamžiku, kdy je megaureter horního



Obr. 5a Vylučovací urografie s podáním furosemidu (snímek po mikci) u hochy s ureter fissus vlevo a hydronefrózou dolního segmentu. Po vymočení trvá výrazná dilatace dolního segmentu vlevo. (zdroj: archiv autora)

Obr. 5b Ascendentní ureteropyelografie vlevo před laparoskopickou ureteropyeloanastomózou u téhož hochy s ureter fissus a hydronefrózou dolního segmentu (zdroj: archiv autora)

segmentu výrazně širší než ureter dolní moiety, je možné je zúžit pro snadnější provedení anastomózy.⁽²¹⁾ Komplikace jsou vzácné a jsou uváděny mezi 0–4,8 %. Nejčastěji se jedná o febrilní uroinfekci, pooperační urinom nebo strikturu v anastomóze.^(21, 22) Nejobávanější komplikací tohoto řešení je ale tzv. „jo-jo“ fenomén. Je důsledkem relativního zúžení v místě spojení močovodů, které spolu s poruchou dynamiky megaureteru napojeného na močovod dolního segmentu může vést k situaci, kdy moč neodtéká volně do močového měchýře, ale „přelévá se“ mezi oběma spojenými močovody a renálními segmenty. Výsledkem je progresující dilatace obou močovodů a dutých systémů zdvojené ledviny a v krajním případě může vést i k poškození její funkce.

ZÁVĚR

Rozvoj mininvazivních chirurgických metod přinesl benefit i pro dětské pacienty s vrozenými vývojovými vadami horních močových cest. Konvenční laparoskopické a roboticky asistované operace těchto anomálií tvoří pevnou a výbornými výsledky prověřenou součást léčebných modalit. Vzhledem ke specifickým dětské anestezie a pooperační péče jsou tyto metody soustředěny do specializovaných center s odpovídajícím technickým a personálním zázemím.

Prohlášení: autor v souvislosti s tématem práce nemá střet zájmů.

Práce byla podpořena projektem OPVK „Materiálně technická základna pro výzkum v oblasti diagnostiky a léčby civilizačních a onkologických onemocnění a jejich závažných rizik ve VFN v Praze“, reg. č. CZ.2.16/3.1.00/24012, spolufinancovaným z Evropského fondu pro regionální rozvoj.

Literatura

1. SMALDONE, MC., POLSKY, E., RICCHIUTI, DJ., et al. *Advances in pediatric urologic laparoscopy*. The Scientific World Journal, 2007, 7, p. 727–741.
2. GARCIA-APARICIO, L., KRUEL, L., TARRADO, X., et al. *Heminephroureterectomy for duplex kidney: Laparoscopy versus open surgery*. J Pediatr Urol, 2010, 6, p. 157–160.
3. SEDLÁČEK, J., KOČVARA, R., MOLČAN, J., et al. *Transmesocolic laparoscopic pyeloplasty in children: A standart approach for left-side repair*. J Pediatr Urol, 2010, 6, No. 2, p. 171–177.
4. SMALDONE, MC., SWEENEY, DD., OST, MC., et al. *Laparoscopy in paediatric urology: present status*. BJU Int, 2007, 100, No. 1, p. 143–150.
5. NEHEMAN, A., NOH, PH., PIAGGIO, L., et al. *The role of laparoscopic surgery for urinary tract reconstruction in infants weighing less than 10 kg: A comparison with open surgery*. J Pediatr Urol, 2008, 4, p. 192–196.
6. YEUNG, CK., TAM, YH., SIHOE, JD., et al. *Retroperitoneoscopic dismembered pyeloplasty for pelvieueteric junction obstruction in infants and children*. BJU Int, 2001, 87, p. 509–513.
7. LIM, DJ., WALKER, RD. 3rd. *Management of the failed pyeloplasty*. J Urol, 1996, 156, p. 738–740.
8. SUBOTIC, S., WEISS, H., WYLER, S., et al. *Dismembered and non-dismembered retroperitoneoscopic pyeloplasty for the treatment of ureteropelvic junction obstruction in children*. World J Urol, 2013, 31, No. 3, p. 689–695.
9. EKIN, RG., CELIK, O., ILBEY, YO. *An up-to-date overview minimally invasive treatment methods in ureteropelvic junction obstruction*. Cent European J Urol, 2015, 68, p. 245–251.
10. EL-GHONEIMI, A., FARHAT, W., BOLDUC, S., et al. *Laparoscopic dismembered pyeloplasty by a retroperitoneal approach in children*. BJU Int, 2003, 92, p. 104–108.
11. URBANOWICZ, W., WIECZOREK, M., SULISLAWSKI, J. *Retroperitoneoscopic nephrectomy in the prone position in children (point of technique)*. Eur Urol, 2002, 42, No. 5, p. 516–519.
12. REHMAN, J., LANDMAN, J., SINDARAM, C., et al. *Missed anterior crossing vessels during open retroperitoneal pyeloplasty: laparoscopic transperitoneal discovery and repair*. J Urol, 2001, 166, p. 593–596.
13. OLSEN, LH., RAWASHED, YF., JORGENSEN, TM. *Pediatric robot assisted retroperitoneoscopic pyeloplasty: a 5-year experience*. J Urol, 2007, 178, p. 2137–2141.
14. KOČVARA, R., SEDLÁČEK, J., DRLÍK, M., et al. *Unstented laparoscopic pyeloplasty in young children (1-5 years old): a comparison with a repair using double-J stent or transanastomotic externalized stent*. J Pediatr Urol, 2014, 10, No. 6, p. 1153–1159.
15. ESPOSITO, C., ESCOLINO, M., CORCIONE, F., et al. *Twenty-year experience with laparoscopic and retroperitoneoscopic nephrectomy in children: considerations and details of technique*. Surg Endosc, 2016, 30, No. 5, p. 2114–2118.
16. EL-GHONEIMI, A., SAUTY, L., MAINTENANT, J., et al. *Laparoscopic retroperitoneal nephrectomy in high risk children*. J. Urol, 2000, 164, p. 1076–1079.
17. JAYRAM, G., ROBERTS, J., HERNANDEZ, A., et al. *Outcomes and fate of the remnant moiety following laparoscopic heminephrectomy for duplex kidney: A multicenter review*. J Pediatr Urol, 2011, 7, p. 272–275.
18. CABEZALI, D., MARUSZEWSKI, P., LOPEZ, F., et al. *Complication and late outcome in transperitoneal laparoscopic heminephrectomy for duplex kidney in children*. J Endourol, 2013, 27, p. 133–138.
19. STRINE, AC., WHITTAM, BM., MISSERI, R., et al. *Is renal scintigraphy necessary after heminephrectomy in children?* J Pediatr Urol, 2016, 12, p. 38.e1–38.e4.
20. STORM, DW., MODI, A., JAYANTHI, VR., *Laparoscopic ipsilateral ureteroureterostomy in the management of ureteral ectopia in infants and children*. J Pediatr Urol, 2011, 7, p. 529–533.
21. MCLEOD, DL., ALPERT, SA., URAL, Z., et al. *Ureteroureterostomy irrespective of ureteral size or upper pole function: A single centre experience*. J Pediatr Urol, 2014, 10, p. 616–619.
22. GONZÁLEZ, R., PIAGGIO, L. *Initial experience with laparoscopic ipsilateral ureteroureterostomy in infants and children for duplication anomalies of the urinary tract*. J Urol, 2007, 177, No. 6, p. 2315–2318.

e-mail: josef.sedlacek@vfn.cz

Hypospadie v dětském věku

MUDr. Marcel Drlík, FEAPU

Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Oddělení dětské urologie

SOUHRN

Hypospadie představují častou vrozenou vadu mužského genitálu, která je charakterizována nedostatečným vývojem a hypoplazií tkání na ventrální ploše penisu. Z klinického pohledu představují hypospadie široké spektrum postižení od distálních forem, které jsou pouze kosmetickou vadou, po těžké proximální formy spojené s poruchou močení a sexuálních funkcí penisu. Léčba je výhradně chirurgická. Rekonstrukční výkon se skládá ze tří základních kroků: korekce ventrální anulace penisu (chordy), rekonstrukce uretry (uretroplastika) a rekonstrukce ventrální plochy penisu (meatoplastika, glandoplastika, rekonstrukce kožního krytu penisu a případná plastika předkožky). Detaily operačního postupu a perioperační péče se velmi liší mezi jednotlivými pracovišti. Je to důsledek neexistujícího obecně přijatého systému třídění hypospadií na základě přísného biometrického popisu a také malého počtu prospektivních studií hodnotících dlouhodobé kosmetické i funkční výsledky léčby a dopady na kvalitu života pacienta.

KLÍČOVÁ SLOVA

hypospadie • uretroplastika • komplikace hypospadií

SUMMARY

Drlik, M. Hypospadias in childhood

Hypospadias is a common malformation of male genitalia that can be defined as an insufficient development and hypoplasia of the tissues forming the ventral aspect of the penis. From clinical point hypospadias represent a large spectrum of malformations from mild distal to severe proximal forms. Distal hypospadias are mainly a cosmetic issue only; however proximal ones have an important impact on micturition and sexual functions of penis. Treatment is surgical only. In general, hypospadias surgery involves three main steps: straightening of the penis (i. e., correction of chordee); reconstruction of the missing urethra (i. e., urethroplasty); and reconstruction of the tissues forming the ventral radius of the penis (i. e., glans, corpus spongiosum, and skin). Surgical methods and perioperative care vary widely between different authors. It is the result of a nonexistent generally accepted grading system of hypospadias based on rigorous biometric description, and a small number of prospective studies evaluating the long-term cosmetic and functional outcomes of treatment and impact on patients' quality of life.

KEY WORDS

hypospadias • urethroplasty • complications of hypospadias

DEFINICE A KLASIFIKACE

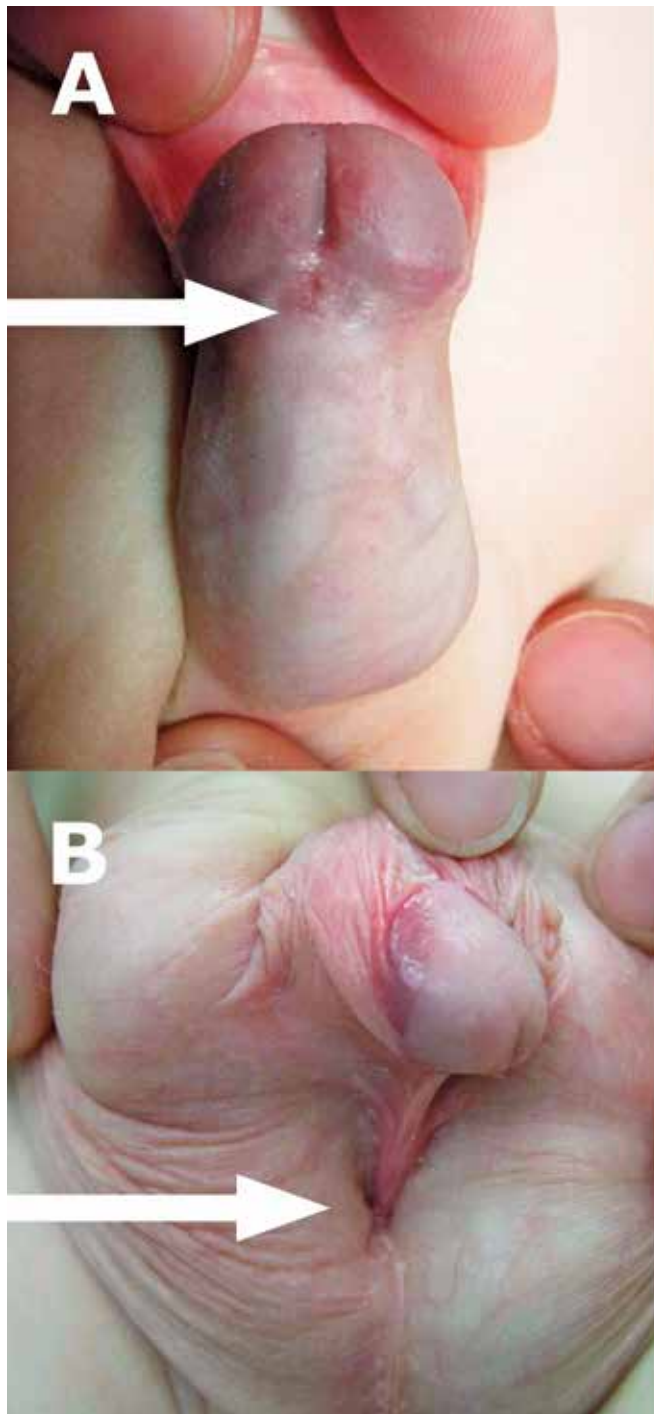
Hypospadie je jednou z nejčastějších vrozených vad mužského genitálu. Jejím typickými projevy jsou: ektopické vyústění močové trubice na spodní ploše penisu, ventrální angulace penisu (chorda) a ventrálně rozštěpená předkožka. Ani jedna

z těchto anatomických známek však není zcela konstantní. Ektopický meatus se může vyskytovat společně s cirkulární předkožkou (megameatus intact prepuce), ventrální angulace penisu a rozštěp předkožky mohou provázet normálně uložené ústí na vrcholku žaludu (hypospadie bez hypospadiie). Je proto správnější hypospadii charakterizovat obecně jako nedostatečný vývoj a hypoplazii tkání ventrální části penisu. Hypoplastická oblast má charakter nepravidelného kosočtverce, jehož okraje jsou proximálně tvořeny dvěma polovinami rozštěpeného a hypoplastického spongiózního tělesa. Osu kosočtverce tvoří uretra, která je proximálně od meatu tubulizovaná a má na ventrální části svého obvodu hypoplastickou tenkou stěnu, nekrytou spongiózním tělesem, pevně adheující ke kůži. Distálně od meatu pokračuje již rozštěpená uretra jako tzv. uretrální ploténka. Kosočtverec hypoplazie tkání je distálně ohraničen okraji uretrální ploténky, přecházející v rozštěpený glans (Obr. 1). Skutečný rozsah této hypoplazie je patrný až po uvolnění kůže penisu (degloving) na začátku operace. Proximálně od místa rozštěpu spongiózních těles jsou všechny anatomické struktury penisu normálně vyvinuty.

Klasická klasifikace hypospadií je založena na poloze meatu. Rozlišujeme tak hypospadie glandární, koronární, subkoronární, distální, střední a proximální penilní, penoskrotální, skrotální a perineální (Obr. 2). Jak již bylo uvedeno, hypoplazie tkání zasahuje různě daleko proximálně od meatu a poloha meatu tak není určující pro skutečnou závažnost vady. Pro klinickou praxi je proto vhodnější dělení dle Mouriquanda:⁽¹⁾ a) glandární hypospadie – ektopický meatus je umístěn ventrálně na glandu, proximálně od apexu. Ačkoli tyto případy působí dojmem minimální vady, mohou být spojeny s výraznou hypoplazií distální uretry a ventrální anulací penisu. Ve většině případů je však důvodem k operaci pouze nepříznivý kosmetický vzhled. Chirurgická rekonstrukce vady může být obtížná jak pro nepřiměřená očekávání rodičů, tak pro obtížný výběr nejvhodnějšího operačního postupu, vyžadujícího velkou zkušenost operátora;



Obr. 1 Subkoronární hypospadie, vyšrafovaná plocha označuje rozsah hypoplazie tkání spodní plochy penisu



Obr. 2 A) distální forma hypospadiie; **B)** proximální forma hypospadiie, šipky označují polohu ústí močové trubice

b) hypospadiie spojené s distálním rozštěpem spongiózního tělesa a jen minimální či žádnou chordou. Tyto hypospadiie paradoxně představují pro operátora menší problém, neboť chirurgické postupy jsou zde již do značné míry standardní; c) hypospadiie spojené s proximálním rozštěpem spongiózního tělesa a významnou chordou představují vážnou vadu genitálu. Tato deformita penisu bez chirurgické rekonstrukce neumožňuje pacientovi normální pohlavní styk a dosažení plodnosti. Pacient musí močit vsedě jako žena. Rekonstrukce tohoto typu hypospadií představuje jedno- či vícedobý náročný operační výkon zatížený 30–50 % komplikací;

d) hypospadiie po neúspěšné rekonstrukční operaci či operacích (hypospadias cripple). Anatomická situace těchto pacientů je komplikována výrazným nedostatkem kvalitních tkání na ventrální části penisu. Tkáně jsou projizvené, často chybí předkožka. Léčba těchto pacientů je obtížná a každý pacient vyžaduje individuální přístup.

INCIDENCE A ETIOPATOGENEZE

Některé práce svědčí pro nárůst incidence hypospadií v rozvinutých zemích v posledních desetiletích. V současnosti vada postihuje cca 1 z 250 narozených chlapců, pokud je v rodině chlapce další muž s hypospadií, incidence narůstá na 1 : 80–100.⁽¹⁾ Vada vzniká na začátku 2. trimestru intrauterinního vývoje, v kritickém období diferenciaci pohlavního hrbolu. Mezi 12.–14. týdnem gestace se falus rychle prodlužuje, vzniká válcovitý základ penisu a labioskrotální řasy splývají ve skrotum. Při rychlém růstu falu se prodlužují též urogenitální řasy, které dohromady tvoří uretrální ploténku. Během 12.–16. týdne gestace se solidní pruh ploténky nejprve ve střední čáře kanalizuje, a tím vzniká uretrální rýha. Kanalizace probíhá od proximální části ploténky distálně. Tento proces je ihned následován fúzí epiteliálních okrajů uretrální rýhy. Tímto mechanismem, označovaným jako dvojitý zip (double zipper), se uretra postupně prodlužuje směrem distálně.⁽²⁾ Vývoj glandární části hypospadiie je předmětem diskusí. Někteří autoři zastávají názor, že je tvořena fúzí a následnou luminizací urogenitálních řas, jiní jsou přesvědčeni, že z vrcholu glandy prorůstá do mezenichmu směrem k uretře ektodermový čep, který poté fúzuje s entodermem uretrální ploténky, luminizuje a vytvoří terminální část uretry.

Hypospadiie je v současnosti považována za multifaktoriální poruchu vývoje. Regulace tvorby uretry na molekulárněgenetické úrovni vyžaduje rovnováhu mezi růstovými faktory a regulátory apoptózy za přítomnosti odpovídajících lokálních tkáňových receptorů. Do této složité rovnováhy mohou zasáhnout faktory na straně dítěte, matky a také zevní vlivy. V malém počtu případů můžeme vysledovat u pacienta genetické vlivy (u 7 % pacientů s hypospadiemi je v rodině další muž s hypospadií), část pacientů má izolované genové mutace či mutace v rámci syndromů jako Smithův-Lemliův-Opitzův syndrom (porucha syntézy cholesterolu spojená s mutací *DHCR7* genu), Robinowův syndrom (porucha *ROR2* genu kódujícího tyrosin-proteinkinázový receptor), Klinefelterův syndrom (týkající se *SRY* genu a postihující muže s *XXY* karyotypem i ve formě mozaiky), Denysův-Drashův a Frasierův syndrom (oba spojené s *WT1* mutacemi) a dále v rámci komplexních poruch vývoje pohlaví (DSD – disorders of sex development). Jen velmi vzácně (≤ 5 % případů) lze nalézt endokrinní poruchu na úrovni syntézy androgenů a jejich receptorů.⁽¹⁾ Zdaleka nejčastěji se však setkáváme se sporadickými případy hypospadií. Jejich etiologie stále není objasněna. I když je známa řada genů zapojených do vývoje zevního genitálu, jen vzácně byly u těchto pacientů prokázány jejich mutace.⁽³⁾ Na druhé straně se u hypospadií setkáváme s polymorfismem genů, což by mohlo svědčit pro možné ovlivnění genotypu zevními vlivy. Pravděpodobně významný vliv má také stav placenty. Častěji jsou postiženi chlapci velmi mladých či starých matek, děti s nízkou porodní vahou a také menší z dvojčat. Ve všech těchto případech je placenta menší a/nebo méně vyvinuta. Nárůst incidence hypospadií v rozvinutých zemích, zaznamenaný některými studiemi, je obvykle spojován s vlivem tzv. endokrinních disruptorů, chemických

sloučenin podobných estrogenům, které jsou obsaženy v potravě či pitné vodě (DDT, polychlorované bifenylly aj.) a o kterých je z animálních studií známo, že mohou vyvolat vznik hypospadiie u plodu.^(4, 5) Stejným způsobem mohou působit estrogeny podávané během těhotenství.

U většiny pacientů však nejsme schopni identifikovat příčinu vzniku vady. I když izolované hypospadiie tradičně neřadíme mezi DSD, je možné je chápat jako krajní polohu spektra 46-XY DSD. Pro sníženou míru virilizace hovoří i biometrické studie. Snodgrass našel u 25 % pacientů s distálními a 60 % s proximálními hypospadiemi menší příčný průměr glandu ve srovnání se zdravými novorozenci. Růst glandu ve sledovaných prvních dvou letech života navíc ve srovnání se zdravými chlapci stagnoval.⁽⁶⁾ Da Silva prokázal u 89 % pacientů s distálními hypospadiemi významně kratší penis.⁽⁷⁾

DIAGNÓZA

Diagnóza hypospadiie je snadná. Bývá stanovena již v porodnici, v rámci systematického klinického vyšetření novorozence. S výjimkou subtypu megameatus s intaktní cirkulární předkožkou by žádný pacient neměl uniknout časné diagnóze. U všech novorozenců s hypospadií je nutné pátrat po přítomnosti mikropenisu a kryptorchismu. Nález některé z těchto známek je důvodem k podrobnějšímu genetickému a endokrinologickému vyšetření s cílem vyloučit poruchu vývoje pohlaví (DSD – disorder of sexual development).⁽⁸⁾ Incidence vrozených vad horních močových cest se s výjimkou nejtěžších forem hypospadií neliší od běžné populace.

Při popisu hypospadiie bychom měli do dokumentace zaznamenat polohu meatu, případně přítomnost jeho stenózy, míru dysgenetických změn kůže proximálně od meatu, velikost penisu, tvar žaludu, předkožky a přítomnost ventrální anulace penisu. V ideálním případě je vhodný strukturovaný popis podle skórovacího systému HOSE (Hypospadias Objective Scoring Evaluation),⁽⁹⁾ určeného pro dlouhodobé sledování pacientů po operaci a srovnávání výsledků.

Klinický význam hypospadií je nutno posuzovat ve třech rovínách: funkční, kosmetické a psychosociální. Anomální poloha meatu zhoršuje či znemožňuje muži směřovat proud moči, výrazně proximální uložení meatu neumožňuje adekvátní distribuci semene při koitu. Výrazná ventrální anulace může u dospělých způsobovat bolesti při erekci a působit obtíže při koitu. Distální formy hypospadií nebývají spojeny s významnou chordou a jsou ve velké většině pouze kosmetickým problémem. Dopady na psychiku pacienta záleží na míře přetrvávajícího funkčního omezení a kosmetickém vzhledu. Správně provedená chirurgická léčba má proto zásadní význam.

LÉČBA

Léčba hypospadií je výhradně chirurgická. Cílem léčby je vytvořit přímý penis s meatem na glandu. Meatus musí mít dostatečný kalibr, umožňující neobstrukční mikci rovným proudem. Vzhled penisu po chirurgické korekci by se měl co nejvíce blížit vzhledu normálního penisu (Obr. 3). Protože jedinou indikací operace většiny glandárních hypospadií a hypospadií s distálním rozštěpem spongiózních těles je vedle skloněného proudu moče převážně kosmetický vzhled a každá rekonstrukční operace hypospadiie je spojena s významným rizikem komplikací, je nutné pečlivě před výkonem probrat s rodiči všechny aspekty a rizika chirurgického výkonu (indikaci, průběh výkonu, očekávaný výsledek po operaci a možné komplikace). Indikace k léčbě rozdělujeme na funkční (proxi-

málně uložený meatus, ventrálně skloněný proud moči, stenóza meatu, ventrální angulace penisu) a kosmetické (anomální poloha meatu, rozštěpený žalud, rotace kůže s asymetrií raphé, rozštěp předkožky, penoskrotální transpozice, bifidní šourek). Rekonstrukční výkon by měl provádět dětský urolog se znalostí více operačních technik a dostatečnou zkušeností jak s distálními, tak proximálními typy hypospadií. Důvodem je často předem neodhadnutelná míra hypoplazie tkání skrytá pod kožním krytem ventrálně od ústí močové trubice. Operátor se tak mnohdy musí rozhodovat o operačním postupu až v průběhu samotného výkonu. Při výkonu je nutné přísně dbát na šetrné zacházení s tkáněmi podle zásad plastické chirurgie, používat lupové brýle a jemný vstřebatelný šicí materiál (zpravidla 6/0 a 7/0). Významná část chirurgů dává při hemostáze z bezpečnostních důvodů přednost bipolární elektrokoagulaci před monopolární.

Před rekonstrukcí doporučují někteří autoři podání **hormonální** léčby u pacientů s délkou penisu (SPL – stretched penile length) pod 25 mm a/nebo šířkou penisu ≤ 14 –15 mm.⁽¹⁰⁾ Vycházejí z řady studií prokazaného přechodného efektu testosteronu, dihydrotestosteronu (DHT) a lidského choriogonadotropinu na růst délky penisu, obvodu glandu a vaskularizaci tkání u hypospadiických pacientů. Bohužel chybí spolehlivé údaje o vlivu této léčby na frekvenci komplikací a kosmetický výsledek po operaci. Asgari⁽¹¹⁾ sice v nedávné prospektivní studii prokázal pokles komplikací uretroplastik po hormonální stimulaci, na druhou stranu metodika studie nebyla bezchybná a je také třeba vzít v úvahu animální studie dokazující negativní vliv androgenů na epitelizaci ran.⁽¹²⁾ Stále neexistuje shoda pro dávkování a načasování této léčby. Nejběžnější schéma hormonální léčby podávané intramuskulárně představuje 2 mg/kg testosteronu á 1 týden ve dvou až třech dávkách. Alternativou je lokální aplikace testosteronu v 10% krému, 2krát denně po čtyři týdny. Podle randomizované studie Nerliho nemá způsob podání androgenů významný vliv na výsledný efekt léčby.⁽¹³⁾ Podle nedávné prospektivní randomizované studie je použití 2,5% dihydrotestosteronového gelu spojeno s nižším vý-



Obr. 3 Kosmeticky příznivý vzhled penisu po rekonstrukci hypospadiie

skytem pooperačních komplikací u distálních hypospadií a mělo by být ukončeno minimálně jeden měsíc před výkonem.⁽¹⁴⁾

Za **nejvhodnější dobu pro výkon** je považováno období 6–18 měsíců věku,⁽¹⁵⁾ kdy se močový měchýř vyprazdňuje do značné míry ještě reflexně a děti si také později nepamatují chirurgický výkon a pobyt v nemocnici. U starších dětí, zvláště v období negativismu (2–4 roky), bývá největším problémem spolupráce. Z technického pohledu je operace možná i před 6. měsícem věku,⁽¹⁶⁾ výkon v po 18. měsíci nevede k nárůstu komplikací.⁽¹⁷⁾ Rekonstrukční výkon se obecně skládá ze tří základních kroků: korekce ventrální angulace penisu (chordy), rekonstrukce uretry (uretroplastika) a rekonstrukce ventrální plochy penisu (meatoplastika, glandoplastika, rekonstrukce kožního krytu penisu a případná plastika předkožky).

KOREKCE VENTRÁLNÍ ANGULACE PENISU (CHORDY)

K posouzení ventrální angulace penisu je používán test arteficiální erekce, spočívající v naplnění kavernózních těles fyziologickým roztokem po naložení turniketu na kořen penisu jehlou zavedenou skrze glans nebo avaskulární část corpus spongiosum. U distálních hypospadií někdy postačí k naplnění kavernózních těles jejich pouhé stlačení proti stydké sponě. Test se provádí zásadně až po uvolnění kůže z těla penisu na začátku výkonu (degloving) (Obr. 4A), případně až po uvolnění křídel žaludu (Obr. 4B). Úhel ≥ 30 stupňů je brán jako významný.

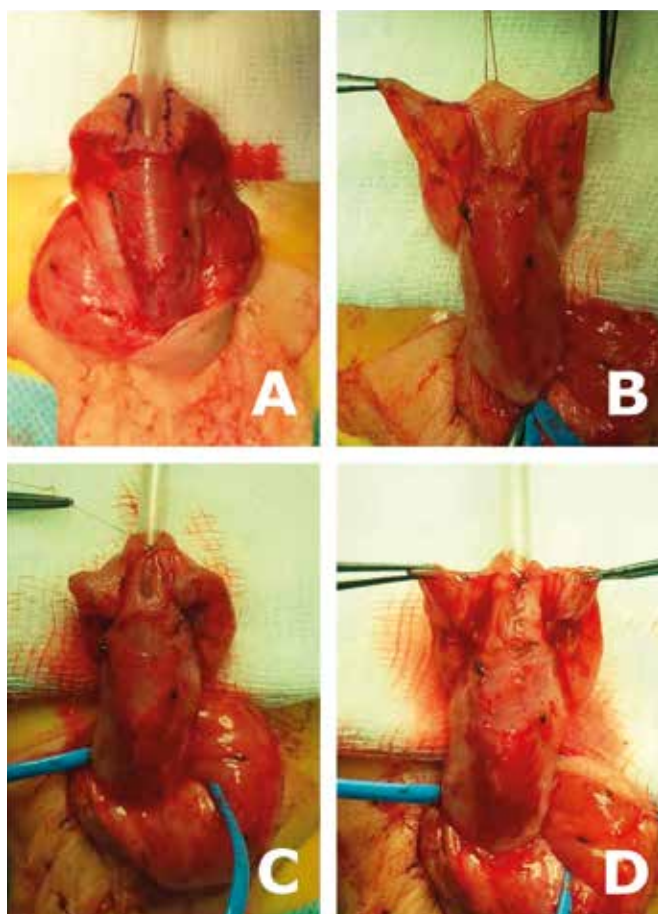
Ventrální angulace penisu, zvláště u hypospadií s distálním štěpením corpus spongiosum, vzniká nejčastěji v důsledku tzv. kožní chordy – pevných adhezí hypoplastické kůže k rozštěpeným hypoplastickým spongiózním tělesům a hypoplastickému úseku uretry. Degloving vede k napřímení penisu v 80 % případů.⁽¹⁾ U dalších 15 % případů je angulace způsobena adhezemi hypoplastické uretry ke kavernózním tělesům. Obvykle postačí odstranit vazivové pruhy podél spongiózních těles, případně uvolnit celou uretru od spodiny a připojit menší dorzální plikaci (ortoplastiku) tunica albuginea z nářezu ve střední čáře (podle Baskina) nebo po stranách dorzálního nervově cévního svazu (podle Nesbita). V nejtěžších případech je ventrální angulace způsobena hypoplazií a/nebo asymetrií kavernózních těles, kdy po uvolnění uretrální ploténky od těles se krátká ploténka napíná jako tětva luku a je nutné ji přerušit. Kavernózní tělesa však i poté zůstávají zakřivená. Vyrovnáváme je několika paralelními nářezy tunica albuginea na ventrální ploše kavernózních těles na číslech 4 a 8 a podle potřeby doplníme i jejich dorzální mediální plikaci. Pouhá dorzální plikace bez ventrálních nářezů může vést k významnému zkrácení penisu. Na druhou stranu, vytváření velkých ventrálních defektů v tunica albuginea a jejich následné překrývání štěpy z kůže či tunica vaginalis je u prepubertálního penisu některými autory považováno za rizikový faktor recidivy pozdních angulací penisu v důsledku asymetrického růstu tkání a progresivního jizvení.⁽¹⁰⁾ Dlouhodobé studie, které by do této problematiky vnesly světlo, bohužel chybí.

REKONSTRUKCE URETRY (URETROPLASTIKA)

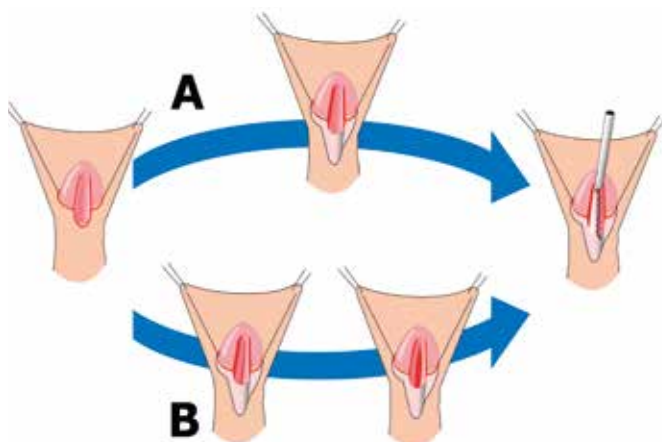
Jakmile je penis vyrovnán, přistupujeme k rekonstrukci uretry. Neexistuje žádný matematický model ani algoritmus vycházející z biometrie penisu, který by určoval, který výkon se má u konkrétního pacienta provést. Operátor musí reagovat v průběhu operace na anatomickou situaci a být připraven pružně změnit svůj původně naplánovaný postup v závislosti na lokálním nálezu, který nelze před operací spolehlivě předvídat. Volba operační metody závisí především na míře hypoplazie ventrální plochy penisu, ale také na zkušenostech operátora s jednotlivými operačními technikami. Rozeznáváme tři základní skupiny uretroplastik:

- výkony zachovávající uretrální ploténku (Duplay-Tiersh, TIP (obr. 5A, B), Onlay, Mathieu, MAGPI aj.);
- výkony, při kterých se mobilizuje uretra (Beck, Koff aj.);
- výkony, při kterých se celá ploténka či její část odstraní a nahradí jinou neurétrální tkání (dvojdobý výkon podle Bracky, inlay-onlay, Koyanagi, štěp z bukální sliznice aj.).

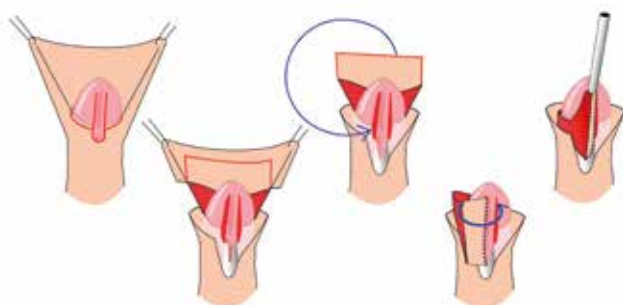
Pokud je to možné, snažíme se zachovat uretrální ploténku (pruh tkání ve střední čáře mezi vrcholem penisu a meatem). Pokud je ploténka dostatečně široká a kvalitní, provádíme její tubulizaci na cévce dle Duplay-Tiersche (Obr. 4C, D, Obr. 5A). Uretru šijeme extramukózně zakládáním, pokračujícím 7/0 vstřebatelným stehem (Vicryl, Monocryl®). Pokud její šířka neumožňuje tubulizaci dostatečného kalibru, je nutné ji rozšířit (augmentovat). Ve světové literatuře je považován kalibr 8 CH u dětí do tří let věku za dostatečný, na našem pracovišti dáváme i v tomto věku přednost kalibru 10 CH. Ploténku je možné rozšířit buď uvolňujícím nářezem ve střední čáře podle Snodgrasse (metoda TIP – tubularizace incidované ploténky), s případným vložením volného štěpu do hlubokého a širokého defektu (dorzální inlay). U pacientů s výrazně úzkou ploténkou, plochým a uzavřeným žaludem a v případech, kdy je nutno vytvořit více než 2 cm nové uretry, volíme raději našítí



Obr. 4 A) uvolnění kůže těla penisu (degloving); **B)** uvolnění křídel žaludu; **C)** první steh uretroplastiky vytváří ventrální okraj meatu; **D)** neouretra je tubulizována na cévce



Obr. 5 A) uretroplastika podle Duplay-Tiersche; **B)** modifikace této metody podle Snodgrasse (TIP – tubularizace incidované ploténky)



Obr. 6 Uretroplastika Onlay pomocí laloku z předkožky



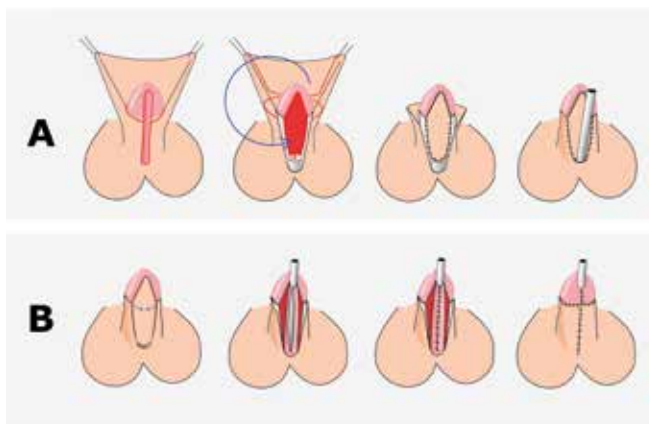
Obr. 7 Uretroplastika podle Mathieu lalokem z ventrální penilní kůže



Obr. 8 Advancement uretry podle Koffa

stopkatého laloku z vnitřního listu předkožky metodou Onlay (Obr. 6). U distálních hypospadií, s mobilní kůží ventrálně od meatu a dostatečně širokým ústím, můžeme augmentovat málo kvalitní ploténku metodou podle Mathieu, která spočívá v přetočení laloku penilní neochlupené kůže z ventrální plochy penisu, ve střední čáře proximálně od meatu (Obr. 7). Metoda MAGPI (Meatal Advancement Glandoplasty Incorporated) se dnes již používá vzácně, téměř výhradně u přísně vybraných

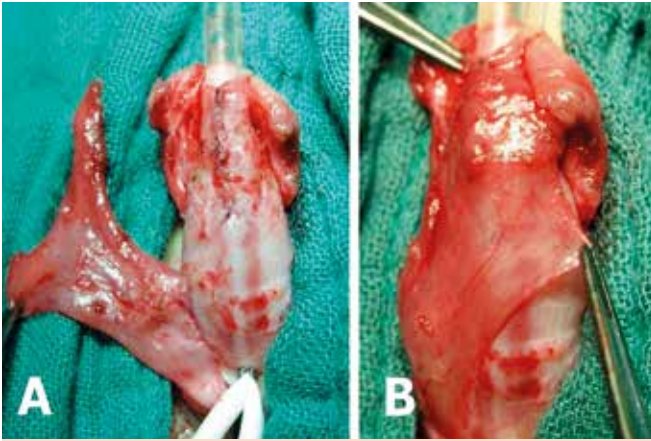
balanických hypospadií. Její hlavní nevýhodou jsou špatné dlouhodobé výsledky spojené s retrakcí meatu. Málo používaným, ale efektivním řešením hypospadií s krátkým úsekem dysplastické uretry je advancement uretry podle Koffa (Obr. 8), spočívající v uvolnění celé uretry od spongiózních těles až do prebulbární oblasti a její mobilizaci distálně. Koncový hypoplastický úsek uretry je nutné kompletně odstranit. Tato technika může působit u mírných distálních forem hypospadií jako zbytečně rozsáhlý výkon, ale na druhou stranu není zatížena pooperačními píštělemi a také díky kompletnímu odstranění hypoplastických tkání vede ke snížení rizika disproporčního růstu penisu a pozdních komplikací. Nejčastější komplikací metody jsou striktury meatu (až 20 %), zvláště pokud není odstraněn celý hypoplastický úsek uretry.⁽¹⁸⁾ V nejtěžších případech, kdy je ploténka nekvalitní, úzká a především krátká, ji musíme odstranit a nahradit kvalitní tkání. Pokud se rozhodneme pro rizikovější jednodobý výkon, vkládáme mezi konce přerušené ploténky část stopkatého laloku z předkožky, který navíc použijeme jako onlay lalok pro rekonstrukci po celé délce neouretry – tzv. inlay-onlay metoda.⁽¹⁹⁾ Alternativou je Koyanagiho operace, která spočívá ve vytvoření chybějící části ploténky z vnitřního listu předkožky obkružující bázi penisu. Koyanagi uvádí až 47 % komplikací, ale dobré kosmetické a funkční výsledky. Pokud se rozhodneme pro méně rizikový výkon ve dvou dobách, rozprostřeme nejprve na ventrální ploše kavernózních těles lalok z předkožky (Bracka – Obr. 9) nebo štěpy z bukální sliznice, které necháme přihojit, a ve druhé době pak tkáň tubulizujeme. Tato metoda je spojena s více než 30 % komplikací.



Obr. 9 Dvojdobá rekonstrukce hypospadiie podle Bracky: A) 1. doba – excize těžce hypoplastické uretrální ploténky a její náhrada kvalitní tkání z předkožky či bukální sliznice; B) 2. doba – vytvoření neouretry tubularizací přenesených tkání po jejich přihojení

REKONSTRUKCE VENTRÁLNÍ PLOCHY PENISU (MEATOPLASTIKA, GLANDOPLASTIKA, REKONSTRUKCE KOŽNÍHO KRYTU PENISU A PŘÍPADNÁ PLASTIKA PŘEDKOŽKY)

Po vytvoření uretry se snažíme rekonstruovat ventrální plochu penisu. Pokud je to možné, snažíme se překrýt nově vytvořenou uretru další vrstvou tkáně. Můžeme k sobě přiblížit rozštěpená hypoplastická spongiózní tělesa (Y-I spongioplastika podle Yerkesové). Na našem pracovišti používáme u TIP uretroplastik jako druhou vrstvu lalok z tunica dartos předkožky. Při koření laloku vytvoříme okénko, kterým provlékneme penis, a převedeme tak lalok na ventrální plochu penisu nebo jej rotu-



Obr. 10 A) příprava laloku z tuniky dartos předkožky; **B)** překrytí neo-uretry lalokem z tuniky dartos

jeme z pravé strany (Obr. 10). Kůži předkožky v tomto případě z laloku odstraňujeme. Tato mezivrstva mezi uretrou a kůží snižuje riziko vzniku uretrokutání píštěle. Meatus vyšíváme k okraji žaludu (meatoplastika) jednotlivými 7/0 vstřebatelnými stehy, nejdílnější část neouretry překrýváme křídly žaludu (glandoplastika). Na glandoplastiku používáme zpravidla dva dlouhodobě vstřebatelné 6/0 stehy založené extrakutánně a vlastní kůži žaludu adaptujeme jednotlivými vstřebatelnými stehy 7/0 ve druhé vrstvě. Malý glans (příčný průměr < 14 mm na začátku výkonu) je spojován s vyšším rizikem dehiscence, protože do malého glandu je obtížné umístit nově vytvořenou uretru o dostatečném průměru. Proto v těchto případech netrváme na přísně apikálním umístění meatu. Jsme spokojeni, pokud se nám podaří glans konizovat a dostatečně široký meatus vyústí na ventrální plochu žaludu. Velkou pozornost věnujeme rekonstrukci Firlitova límce tvořeného zbytkem vnitřního listu předkožky přiléhajícího k žaludu. Penilní kůži přišíváme k okraji Firlitova límce a přitom se snažíme o její derotaci a co nejsymetričtější uspořádání. Ventrálně vytváříme nové raphé, okraje kůže přesouváme mediálně a tím prodlužujeme kůži těla penisu a „sesouváme“ výše se upínající šourek. Pokud v průběhu výkonu vidíme, že hrozí nedostatek kožního krytu, ponecháváme na zevním listu předkožky ostrůvek kůže, který všíváme jako „náprsenku“ mezi okraje penilní kůže na ventrální ploše penisu (double flap metoda). V krajním případě zanoříme penis ventrální plochou do šourku (podle Cecilia) a s odstupem po zhojení penis vynoříme. Někteří autoři doporučují zachování předkožky z kosmetického hlediska (praeputioplastika), jiní ji naopak doporučují odstranit z obav před rozvojem jizevnaté fimózy v adolescenci a deformit penisu v erekci (tilting glandu). Na našem pracovišti předkožku většinou nezachováváme, materiál z předkožky používáme buď k vytvoření onlay laloku nebo pro vytvoření laloku dartos u TIP uretroplastiky.

Neexistuje obecná shoda **pro perioperační podávání antibiotik, použití turniketu, způsob drenáže moči ani pro pooperační krytí rány**. Každé pracoviště a každý operátor má své zvyklosti a je velmi obtížné srovnávat výsledky, pokud neexistuje obecně přijatá detailní klasifikace hypospadií a nejsou sjednoceny všechny kroky chirurgického postupu.

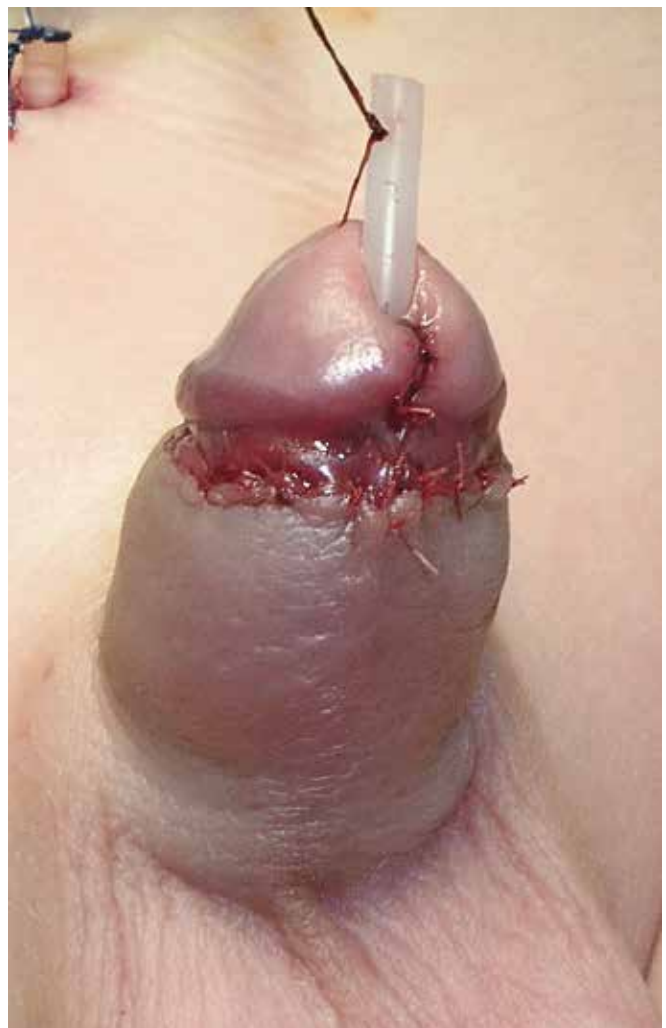
Většina pracovišť **pooperační drenáž** moči používá. U nejmenších pacientů, kteří ještě močí do pleny, je velmi populární tzv. dripping stent. Jde o cévku volně otevřenou do vrstvy mezi dvě pleny. Vnitřní plena slouží k zachycení stolice. U starších dětí

drénujeme močový měchýř punkční epicystostomií a uretru zajišťujeme silikonovým splintem, který je minimálně o 2 CH užší než nově vytvořená uretra (Obr. 11). Na některých pracovištích dávají přednost drenáži běžným močovým katétre, vzácně u distálních hypospadií není drenáž použita vůbec.

Většina autorů uznává, že **pooperační krytí** má po několika prvních dnech význam pro mechanickou ochranu rány, kompresi reziduálního krvácení a omezení mobility penisu, která dítěti působí bolest. Na našem pracovišti dáváme přednost krytí rány semipermeabilní membránou (Tegaderm®), kterou na ránu ponecháváme cca 10–12 dní. Druhá vrstva je tvořena elastickou bandáží, kterou snímáme 4.–5. pooperační den.

Po výkonu dbáme na účinnou **analgezi**, máme dobré zkušenosti s kontinuální analgezií na prvních 48 hodin, podávanou **cestou epidurálního kaudálního katétru** zavedeného v úvodu výkonu. U některých pacientů přidáváme anticholinergika k zabránění bolestivým spazmům detrusoru při zavedené drenáži močového měchýře.

Rovněž pro **pooperační sledování** neexistují pevná pravidla. Snodgrass doporučuje kontrolu za šest týdnů, šest měsíců po operaci a dále každý rok. Hoebecke kontroluje pacienty dva měsíce po operaci, dále ve třech letech, kdy by již většina pacientů měla být ve dne kontinentní, pak v šesti letech, kdy by měli být kontinentní i v noci, a dále pak na začátku puberty.⁽¹⁰⁾



Obr. 11 Vzhled penisu po rekonstrukci hypospadiie se zavedeným splintem v neouretrě. V levém horním rohu obrázku je patrná epicystostomie.

Na našem pracovišti kontrolujeme pacienty většinou za šest týdnů a jeden rok po operaci, frekvence dalšího sledování je individuální.

KOMPLIKACE

Komplikace uretroplastik jsou běžné. U glandárních hypospadií a hypospadií s distálním štěpením spongiózních těles jsou udávány od 3 do 20 %. U hypospadií s proximálním štěpením spongiózních těles jsou mnohem častější, až 30–50 %. Výskyt komplikací závisí na závažnosti hypospadiie, typu použité techniky a také na době sledování. K reoperacím je doporučováno přistupovat nejdříve za 6–9 měsíců, poté co jizvy dostatečně vyzrají. Nejčastějšími komplikacemi jsou: špatný kosmetický výsledek, píštěle, striktury, dehiscence žaludu, divertikl uretry, perzistující angulace penisu a růst chlupů v uretře. Bohužel, většina studií posuzuje jen časné komplikace.

ŠPATNÝ KOSMETICKÝ VÝSLEDEK

Rodiče či pacient nemusí být spokojeni se vzhledem penisu po operaci. Příčinou mohou být nejen nereálná očekávání, ale i zcela objektivní příčiny jako nevzhledné jizvy, stehové píštěle a nadbytek tkání v oblasti cirkumcize. Chybění límce z vnitřního listu předkožky na ventrální ploše penisu a asymetrický meatus mohou také zkazit dojem z jinak funkčně bezchybného výsledku. Někteří autoři proto doporučují uchovat fotografickou dokumentaci o předoperačním vzhledu penisu, aby měl pacient po výkonu srovnání.

URETOKUTÁNNÍ PÍŠTĚLE

Píštěl je tvořena kanálkem mezi neouretrou a kůží na ventrální ploše penisu. Při mikci tudy odkapává moč nebo vzniká další mikční proud. Píštěl je typicky časnou pooperační komplikací, pozdní píštěle jsou vzácné. Frekvence této komplikace závisí na operační technice. Pohybuje se od 4 % po operaci podle Mathieu po 15 % u onlay uretroplastik.⁽¹⁾ Pokud je píštěl velmi drobná a neouretra má dostatečný průměr, může se někdy sama uzavřít. Pokud píštěl přetrvává i po několika týdnech, indikujeme její uzávěr. Před rozhodnutím o typu rekonstrukčního výkonu velmi pečlivě vyšetříme neouretru distálně od píštěle. Pokud zde nalezneme strikturu, indikujeme reuretroplastiku, v opačném případě stačí prostý uzávěr píštěle spočívající v excizi kanálu píštěle, sutuře sliznice s everzí okrajů do lumina uretry a vložení mezivrstvy měkkých tkání mezi uretru a kůží (nejčastěji lalůček z tuniky dartos).

STRIKTURY

Dříve častá komplikace v místě cirkulárního napojení neouretry, nyní při užití onlay laloku mnohem vzácnější. Striktury se nejčastěji tvoří v oblasti meatu, kde jsou snadno řešitelné meatotomií, dále pak v oblasti přechodu nativní uretry v neouretru. Zde je možno zkusit nejprve optickou vnitřní uretrotomií či dilataci striktury, při neúspěchu je nutné celou postiženou část uretry odstranit a nahradit kvalitní tkání (např. štěpem z bukální sliznice). V souvislosti s nárůstem počtu operovaných pacientů metodou TIP se v posledních letech objevují v literatuře údaje o obstrukčním charakteru mikce (ploché křivky s nízkým Q max na uroflowmetrii) u významné části těchto pacientů.⁽²⁰⁾ Jedná se zpravidla o asymptomatické pacienty, bez jasně prokazatelné striktury pomocí kalibrace. Tento nálezn je některými autory přičítán změněným mechanickým charakteristikám stěny neouretry v důsledku operačního výkonu, existující hypoplazii tkání a chybění spongiózního tělesa. Andersson našel

obstrukční charakter mikce až 2krát častěji u pacientů po TIP uretroplastice pro proximální hypospadiie ve srovnání s distálními. V těže studii se za sedm let po výkonu zlepšily v různé míře obstrukční křivky mikce u všech pacientů s distálními hypospadiemi, u pacientů s proximálními hypospadiemi zůstaly stále výrazně ploché. Ani u distálních hypospadií však nešlo o dramatické změny, u 28 % pacientů se maximální rychlost průtoku moči (Qmax) posunula z 5. percentilu nad 25. percentil.⁽²¹⁾ Zdá se tedy, že TIP uretroplastika není vhodnou metodou pro proximální typ hypospadií a také u pacientů s distálními formami hypospadií nejde o univerzálně použitelnou metodu.

DEHISCENCE ŽALUDU

Jde o velmi častou komplikaci po MAGPI, u pacientů s malými glandy (průměr < 14 mm) a u jednodobě řešených proximálních hypospadií. Nejlepší prevencí je přísné šetření křídel glandy při jejich preparaci a zároveň jejich dostatečné uvolnění. Také je nutné věnovat pozornost dobré vitalitě tkání distálního okraje neouretry.

DIVERTIKL URETRY

Může vzniknout na základě rozdílu v kvalitě stěny mezi nativní a nově vytvořenou uretrou, která je tvořena hypoplastickými tkáněmi a chybí jí pevná opora spongiózního tělesa. Proto je důležité překrýt neouretru dostatkem kvalitních tkání a vytvořit jí oporu, označovanou v literatuře jako „backing“. Ke vzniku dilatace může přispět též stenóza v distální části neouretry, případně příliš široký onlay lalok z předkožky. Léčba spočívá v resekcii nadbytečné tkáně, remodelaci neouretry a případném řešení striktury.

PERZISTUJÍCÍ ANGULACE PENISU

Pokud není před operací zdokumentováno, že má pacient v erekci přímý penis, musíme angulaci vyloučit peroperačně a případně doplnit ortoplastiku. U všech pacientů po ortoplastice bez ohledu na to, zda šlo o dorzální plikaci tunica albuginea či o její ventrální nářezy, musíme pacienty sledovat až do puberty, protože v důsledku asymetrického růstu penisu či následného jizvení může docházet ke změnám zakřivení, a to i ve smyslu dorzální angulace.

RŮST CHLUPŮ V NEOURETŘE

Jde o důsledek použití ochlupených částí penilní či skrotální kůže, případně kožního štěpu z jiných částí těla k vytvoření neouretry, ve které po pubertě začínou růst chlupy. Chlupy mohou vést k tvorbě uretrolitiázy a ke chronickému jizvení s tvorbou striktur. Léčba spočívá v odstranění postižené části uretry a náhradě kvalitními tkáněmi (většinou štěpem z bukální sliznice). Prevence této komplikace spočívá v důsledném používání tkání bez rizika pozdějšího růstu chlupů (vnitřní list předkožky, bukální sliznice).

Na rozdíl od časných komplikací, které jsou dobře popsány řadou studií, je mnohem méně známo o dlouhodobých komplikacích uretroplastik. Základní problém vyplývá z faktu, že je operován rostoucí orgán. Penis u chlapce mezi 1. a 10. rokem naroste na dvojnásobek do délky i šířky. Pro dobrý funkční a kosmetický výsledek je proto nutné, aby zrekonstruovaný úsek rostl stejným tempem jako celý penis. Hypoplastické tkáně penisu ale nemají stejné biologické charakteristiky jako tkáně zdravé. Jejich odpověď na androgenní stimulaci je nižší, na molekulárněbiochemické úrovni bylo prokázáno rozdílné zastoupení proteinů a epidermálního růstového faktoru.^(22, 23) Z tohoto pohledu není překvapením nedávno publikovaná

dlouhodobá studie Grosose, který našel 57 % všech komplikací do prvního roku po výkonu (především píštěle a dehiscence žaludu), ale dalších 43 % komplikací se projevilo až později, za více než jeden rok, a to u zcela zhojených pacientů. Ve většině případů šlo o striktury.

U části pacientů vede reoperace k dalším komplikacím vyžadujícím nové operační řešení. Tyto případy opakovaně neúspěšně operovaných pacientů (v literatuře jsou označovány jako Cripple Hypospadias, tento termín je dnes řadou autorů odmítán jako dehonestující) vznikají zpravidla následkem nešetřného a traumatizujícího zacházení s tkáněmi, použitím málo vaskularizovaných a vitálních tkání, šitím tkání pod tahem či nasednutím sekundární infekce do hraničně vitálních a nekrotických tkání. Na penisu nalézáme těžce prozizvené tkáně s četnými píštělemi, striktury neouretry, případně perzistující ventrální angulaci penisu. Řešení těchto případů je obtížné pro místní nedostatek kvalitních tkání. Většinou je nutné v první době odstranit všechny prozizvené tkáně, nahradit je kvalitními (štěp z bukální sliznice aj.) a korigovat perzistující anulaci penisu. Až ve druhé době se provede tubulizace neouretry a řeší se její kožní kryt. Postup u jednotlivých pacientů je přísně individuální.

DLOUHODOBÉ NÁSLEDKY REKONSTRUKCÍ U HYPOSPADIÍ

Pro kvalitu života chlapce po rekonstrukci hypospadiie jsou důležité nejen dlouhodobé funkční výsledky, ale také dlouhodobý kosmetický výsledek. S přicházející pubertou tento aspekt nabývá na významu. Bohužel na rozdíl od prací popisujících krátkodobé výsledky a časné pooperační komplikace existuje jen málo studií zabývajících se dlouhodobými výsledky v adolescenci a dospělém věku. Je obtížné retrospektivně hodnotit soubory pacientů bez systematického biometrického popisu před operací, operované různými metodami a hodnocené různými nevalidovanými dotazníky. Z nečetných publikovaných studií sledujících dlouhodobé dopady na mikci vyplývá, že u pacientů po rekonstrukci hypospadiie nalézáme ve srovnání se zdravou populací 2krát více příznaků dysfunkce dolních močových cest.⁽²⁴⁾ Významně častěji se setkáváme s rozstříkáváním, deviací mikčního proudu a odkapáváním moči po vymočení.^(25, 26, 27) Obtíže jsou významnější u pacientů po rekonstrukcích proximálních hypospadií.⁽²⁸⁾ Objektívni zhodnocení kosmetického vzhledu je problematické. Zdá se však, že většina pacientů je s finálním kosmetickým vzhledem svého penisu spokojena.^(28, 29) Nespokojenost s kosmetickým vzhledem penisu je opět více vyjádřena u pacientů s původně proximálními hypospadiemi.⁽³⁰⁾ Ještě méně je známo o psychosexuálním životě pacientů po rekonstrukcích hypospadií. Z nemožných dostupných informací vyplývá, že sexuální život hypospadiiků je většinou normální, ačkoli začátek pohlavního života mívá ve srovnání se zdravou populací zpoždění. V nedávno publikované studii Moriya ukázal na častější erektilní poruchy a na častější problémy s ejakulací u pacientů s původně proximálními hypospadiemi.⁽²⁷⁾ Plodnost bývá normálně zachována s výjimkou pacientů majících kombinaci hypospadiie a kryptorchismu. Z toho vyplývá nutnost sledovat pacienty do 18 let a aktivně se jich ptát na možné problémy, které by v budoucnu mohly přinést výše zmíněné komplikace.

ZÁVĚR

Současná literatura o léčbě hypospadií velmi trpí nedostatkem prospektivních dlouhodobých studií. Je proto důležité, aby každý urolog zabývající se touto operativou systematicky

předoperačně popsal biometrii penisu, operační výkon a k pooperačnímu sledování použil strukturovaný protokol. Bez takto prospektivně sbíraných dat nelze hodnotit dlouhodobé výsledky a vytvářet jednoznačná doporučení pro operační postupy u jednotlivých typů hypospadií ani poskytnout rodičům spolehlivé informace týkající se dlouhodobých výsledků operace.

Do budoucna zůstává velkou výzvou pro primární výzkum na poli tkáňového inženýrství vytvoření materiálu, který by byl použitelný pro náhradu chybějících a hypoplastických tkání hypospadiického penisu. Kůže, bukální sliznice ani sliznice močového měchýře nikdy zcela nenahradí urotel a spongiózní těleso zdravé uretry.

Obrazová dokumentace Marcel Drlík, fotografie z archivu autora.

Prohlášení: autor v souvislosti s tématem práce nemá střet zájmů.

Literatura

1. MOURIQUAND, P., DEMÈDE, D., GORDUZA, D. *Hypospadias*. In GAERHART, JP., RINK, RC., MOURIQUAND, P. (Ed.), *Paediatric Urology*. 2nd ed, Philadelphia: Saunders, 2010, p. 526–543.
2. LI, Y., SINCLAIR, A., CAO, M., et al. *Canalization of the urethral plate precedes fusion of the urethral folds during male penile urethral development: the double zipper hypothesis*. *J Urol*, 2015, 193, p. 1353–1359.
3. VAN DER ZANDEN, LFM., VAN ROOIJ, IALM., FEITZ, WFJ., et al. *Aetiology of hypospadias: a systematic review of genes and environment*. *Hum Reprod Update*, 2012, 18, p. 260–283.
4. RESTREPO, M., MUNOZ, N., DAY, N., et al. *Birth defects among children born to a population occupationally exposed to pesticides in Colombia*. *Scand J Work Environ Health*, 1990, 16, p. 239–246.
5. RIDER, CV., FURR, J., WILSON, VS., et al. *A mixture of seven antiandrogens induces reproductive malformations in rats*. *Int J Androl*, 2008, 31, p. 249–262.
6. BUSH, NC., DA JUSTA, D., SNODGRASS, WT. *Glans penis width in patients with hypospadias compared to healthy controls*. *J Pediatr Urol*, 2013, 9, p. 1188–1191.
7. DA SILVA, EA., LOBOUTCHENKO, T., MARUN, MN., et al. *Role of penile biometric characteristics on surgical outcome of hypospadias repair*. *Pediatr Surg Int*, 2014, 30, p. 339–344.
8. KAEFER, M., DIAMOND, D., HENDREN, WH., et al. *The incidence of intersexuality in children with cryptorchidism and hypospadias: stratification based on gonadal palpability and meatal position*. *J Urol*, 1999, 162, p. 1003–1006.
9. HOLLAND, AJ., SMITH, GH., ROSS, FI. et al. *HOSE: an objective scoring system for evaluating the results of hypospadias surgery*. *BJU Int*, 2001, 88, p. 255–258.
10. SNODGRASS, W., MACEDO, A., HOEBEKE, P., et al. *Hypospadias dilemmas: a round table*. *J Pediatr Urol*, 2011, 7, p. 145–157.
11. ASGARI, SA., SAFARINEJAD, MR., POORREZA, F., et al. *The effect of parenteral testosterone administration prior to hypospadias surgery: A prospective, randomized and controlled study*. *J Pediatr Urol*, 2015, 11, p. 143.
12. GILLIVER, SC., RUCKSHANTHI, JP., HARDMAN, MJ., et al. *5 α -dihydrotestosterone (DHT) retards wound closure by inhibiting re-epithelialization*. *J Pathol*, 2009, 217, p. 73–82.
13. NERLI, RB., KOURA, A., PRABHA, V. et al. *Comparison of topical versus parenteral testosterone in children with microphallic hypospadias*. *Pediatr Surg Int*, 2009, 25, p. 57–59.
14. KAYA, C., BEKTIC, J., RADMAYR, C., et al. *The efficacy of dihydrotestosterone transdermal gel before primary hypospadias surgery: a prospective, controlled, randomized study*. *J Urol*, 2008, 179, p. 684–688.
15. TEKĞÜL, S., RIEDMILLER, H., DOGAN, HS., et al. *Guidelines on Pediatric Urology*. European Association of Urology Guidelines 2013, Arnhem: EAU, 2013, p. 22–27.
16. PERLMUTTER, AE., MORABITO, AR., TARRY, WF. *Impact of patients age on distal hypospadias repair: a surgical perspective*. *Urology*, 2006, 68, p. 648–651.
17. BUSH, NC., HOLZER, M., ZHANG, S., et al. *Age does not impact risk for urethroplasty complications after tubularized incised plate repair of hypospadias in prepubertal boys*. *J Pediatr Urol*, 2013, 9, p. 252–256.
18. THIRY, S., GORDUZA, D., MOURIQUAND, P. *Urethral advancement in hypospadias with a distal division of the corpus spongiosum: Outcome in 158 cases*. *J Pediatr Urol*, 2014, 10, p. 451–454.
19. KOČVARA, R., DVOŘÁČEK, J. *Inlay-onlay flap urethroplasty for hypospadias and urethral stricture repair*. *J Urol*, 1997, 158, p. 2142–2145.
20. ORKISZEWSKI, M., LESZNIEWSKI, J. *Morphology and urodynamics after longitudinal urethral plate incision in proximal hypospadias repairs: long-term results*. *Eur J Pediatr Surg*, 2004, 14, p. 35–38.

- 21. ANDERSSON, M., DOROSZKIEWICZ, M., ARFWIDSSON, CH., et al.** *Hypospadias repair with tubularized incised plate: Does the obstructive flow pattern resolve spontaneously?* J Ped Urol, 2011,7, p. 441-445.
- 22. KOFF, SA., JAYANTHI, VR.** *Preoperative treatment with human chorionic gonadotropin in infancy decreases the severity of proximal hypospadias and chordee.* J Urol, 1999, 162, p. 1435-1439.
- 23. MORERA, A.** *Proteins and hypospadias.* Dialogues Pediatric Urology, 2007, 28, p. 10-11.
- 24. RYNJA, SP., WOUTERS, GA., VAN SCHAIJK, M., et al.** *Long-term follow up of hypospadias: functional and cosmetic results.* J Urol, 2009, 182, p. 1736-1743.
- 25. AHO, MO., TAMMELA, OK., SOMPPU, EM., et al.** *Sexual and social life of men operated in childhood for hypospadias and phimosis. A comparative study.* Eur Urol, 2000, 37, p. 95-100.
- 26. HOAG, CC., GOTTO, GT., MORRISON, KB., et al.** *Long-term functional outcome and satisfaction of patients with hypospadias repaired in childhood.* Can Urol Assoc J, 2008, 2, p. 23-31.
- 27. MORIYA, K., KAKIZAKI, H., TANAKA, H., et al.** *Long-term patient reported outcome of urinary symptoms after hypospadias surgery: norm related study in adolescents.* J Urol, 2007, 178, p. 1659-1662.
- 28. JONES, BC., O'BRIEN, M., CHASE, J., et al.** *Early hypospadias surgery may lead to a better long-term psychosexual outcome.* J Urol, 2009, 182, p. 1744-1749.
- 29. VANDENDRISSCHE, S., BAEYENS, D., VAN HOECKE, E., et al.** *Body image and sexuality in adolescents after hypospadias surgery.* J Pediatr Urol, 2010, 6, p. 54-59.
- 30. MONDAINI, N., PONCHIETTI, R., BONAFE, M., et al.** *Hypospadias: incidence and effects on psychosexual development as evaluated with the Minnesota Multiphasic Personality Inventory test in a sample of 11,649 young Italian men.* Urol Int, 2002, 68, p. 81.

e-mail: marcel.drlik@seznam.cz



Inzerce A1610061014

Akutní uroinfekce

MUDr. Lucie Studničná

Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Urologická klinika

SOUHRN

Urogenitální systém je po respiračním systému druhou nejčastější lokalizací infekcí. Akutní uroinfekce dělíme na infekce nekomplikované a komplikované. Zahrnují široké klinické spektrum, od nekomplikované cystitidy po akutní urosepsi. Správně diagnostikované onemocnění, vhodná volba a délka antibiotické léčby a podpůrná léčba jsou pro ovlivnění dalšího průběhu léčby pro pacienta klíčové.

KLÍČOVÁ SLOVA

akutní uroinfekce • antibiotická terapie • akutní cystitida • akutní epididymitida • akutní orchitida • Fournierova gangréna • akutní prostatitida • urosepsis

SUMMARY

Studnična, L. Acute urinary tract infection

Urinary tract infections are the second most common infections, the first place is taken by respiratory infections. We differentiate acute urinary tract infections with or without complications. There are a lot of clinical manifestations, including no complicated cystitis to urosepsis. The diagnosis, accurate dose and length of ATB therapy cure is crucial for the patient's therapy.

KEY WORDS

acute urinary tract infections • ATB therapy • acute cystitis • epididymitis • acute orchitis • acute prostatitis • Fournier's gangrene • urosepsis

ÚVOD

Urogenitální systém je po respiračním systému druhou nejčastější lokalizací infekcí. Uroinfekce se vyskytují se v každém věku, avšak etiopatogeneze, lokalizace a cesty šíření infekce jsou různé.

Klasifikace močových infekcí závisí na místě lokalizace (infekce horních/dolních močových cest), infekčním agens, způsobu šíření infekce (ascendentní cesta, hematogenně, vzácně per continuitatem⁽¹⁾). Dále dělíme infekce močových cest na komplikované a nekomplikované.

Močové infekce jsou následkem interakce mezi hostitelem a patogenním agens. Mezi rizikové faktory vzniku močové infekce patří porucha dynamiky močových cest, obstrukce močových cest, vysoké postmikční reziduum, vrozené vývojové vady urogenitálního systému (kongenitální hydronefróza, chlopeč zadní uretry apod.), výskyt urolitiázy, narušení sliznice urotelu (např. mechanické, chemické nebo poradiační), dále mezi rizikové faktory řadíme imunosupresi, diabetes mellitus, jaterní cirhózu, hypalbuminémii apod. Faktorem podporujícím vznik uroinfekce je přítomnost cizího tělesa v močových cestách (stent, katétr, nefrostomie nebo jiná derivace močového systému).⁽³⁾

K šíření infekce močových cest dochází u žen nejčastěji ascendentní cestou z anogenitální oblasti. Je to dáno anatomickými poměry, kdy močová trubice ženy je krátká a v okolí je koloni-

zována poševní či střevní flórou. K přenosu infekce může dojít například při koitu nebo při malhygieně. Vznik pyelonefritidy při cystitidě je závislý na virulenci agens, antimikrobiálních obranných mechanismech lidského těla, vnímavosti ledvinné tkáně k infekci a na možných anomáliích močových cest. Vysoce riziková je přítomnost vezikoureterálního refluxu. Mužská uretra kvůli anatomickým poměrům a přítomnosti prostatického sekretu představuje lepší ochrannou bariéru před močovou infekcí, avšak při katetrizaci se riziko výskytu infekce močových cest značně zvyšuje.⁽¹⁾ Hematogenní příčina vzniku infekce je méně častá, avšak při oslabené imunitě a vysoké virulenci agens může dojít k septikémii s následným sekundárním zánětem ledviny. Méně často se jedná o infekční agens z orofaciální oblasti nebo z kožních lézí, je možná i nákaza při tromboflebitidě či myokarditidě. Infekční agens mohou být jak aerobní, tak anaerobní nebo plísňe. K lymfatickému šíření infekce může dojít hypoteticky při stagnaci střevního obsahu nebo při retroperitoneálních abscesech. Šíření per continuitatem vzniká například při přechodu infekce z abscesu pěstětlí.

INFEKČNÍ AGENS

Mezi nejčastější komunitní původce infekce močových cest patří *Escherichia coli* – původce až 85 % nekomplikovaných cystitid u žen. Jedná se o gramnegativní bakterii, vyskytující se přirozeně ve střevní flóře. Uropatogenní bakterie jsou selektovány ze střevní flóry za přítomnosti faktorů virulence (hemolyzin, cytotoxický nekrotizující faktor atp.), které umožňují adhezi na perineu, kolonizaci uretry a následně ascendentní migraci agens do močového systému. Adherence a kolonizace bakterií hrají významnou roli v etiopatogenezi infekce močových cest. *Escherichia coli* má na svém povrchu fimbrie, exprimují adheziny, které usnadňují uchycení bakterií ke glykoproteinu urotelu. Fimbrie typu I jsou schopné hemaglutinaci inhibovat manózu, typ II je k manóze rezistentní. U mužů způsobuje tato gramnegativní bakterie infekci močových cest pouze v cca 25 % případů, častějšími infekčními komunitními agens jsou *Proteus species* (sp.) nebo *Klebsiella* sp., méně často *Providentia* sp. Mezi komunitní infekční agens patří i grampozitivní bakterie *Staphylococcus saprophyticus* či *Enterococcus* sp. Infekce močových cest mohou způsobit i anaerobní organismy, které se běžně vyskytují ve vaginální flóře, na perineu nebo v okolí močové trubice. Ve skrotálních, perineálních a perinefritických abscesech se prokáže anaerobní agens až v 90 %. Jedná se o bakterie rodu *Clostridium perfringens*, *Bacteroides* sp. či *Fusobacterium*, dále u žen *Gardenerella vaginalis*. Nebakteriální infekční agens představují především viry (adenovirus, cytomegalovirus, HPV) a kvasinky. Nesmíme opomenout ani sexuálně přenosná onemocnění (sexually transmitted diseases, STD), mezi která patří např. intracelulárně parazitující *Chlamydia trachomatis* a extracelulárně parazitující *Ureaplasma urealyticum* a *Mycoplasma species*. Velmi obávanou skupinou je skupina rezistentních či nozokomiálních kmenů. U této skupiny klesá podíl *Escherichia coli* (cca 60 %) a stoupá podíl *Klebsiella* sp., *Proteus* sp. a *Providentia* sp. Při masivním pomnožení agens může infekci vyvolat i kmen

běžně nepatogenní (*Staphylococcus epidermidis*). Rezistenci bakterií můžeme dělit na rezistenci přirozenou a rezistenci získanou. Primární, přirozená rezistence je dána geneticky u některých typů bakterií (např. rezistence *Proteus* sp. na nitrofurantoin, inaktivace některých antibiotik β -laktamázi apod).

Sekundární, získaná rezistence vzniká selekcí rezistentní, mutantní formy agens během léčby. V posledních letech vzrůstá rezistence na chinolony. Ty by měly být vyhrazeny pro situace, kdy je léčba preparáty první volby nevhodná. Chinolony jsou jako léčba první volby u akutní cystitidy indikovány jen v případě infekce *Proteus mirabilis* a při výskytu alergické reakce na antibiotika první volby.⁽³⁾

Dále se setkáváme s rezistencí přenesenou, která je podmíněna směnou plazmidu obsahujícího faktor rezistence mezi příjemcem a dárce.⁽¹⁾

Obecně platí, že rezistence je tím vyšší a trvalejší, čím déle používání antimikrobiální léčby trvá. Lidský organismus se proti patogenní flóře snaží chránit a má vytvořenou značnou antimikrobiální ochranu, která však může být za určitých situací narušena. Neporušená sliznice močových cest je vysoce odolná proti bakteriální invazi. Urotel má na povrchu vrstvu glykokalixu, směs glykosaminoglykanů a dalších látek, které brání adhezenci bakterií. Urotel produkuje baktericidní kyseliny. Moč přirozeně obsahuje Tammův-Horsfallův uromukoid, který může vázat *E. coli* s fimbriemi typu I a vyvolat jejich apoptózu. V moči taktéž cirkulují protilátky typu IgG a IgA. Acidita moči, osmolarita, vysoká koncentrace urey a zvýšený příjem tekutin patří mezi významné protektivní faktory. Naopak, stáza moči, glukóza v moči a vezikoureterální reflux vznik infekce močových cest podporují.⁽⁴⁾

INFEKCE MOČOVÝCH CEST

AKUTNÍ NEKOMPLIKOVANÁ CYSTITIDA

Akutní cystitida se typicky manifestuje strangurií, polakisurií, bolestí v podbřišku a i bolestmi v sakrální oblasti. Při fyzikálním vyšetření a získání podrobné anamnézy nesmíme opomenout diferenciální diagnostiku. Projevy podobné cystitidě se mohou objevit i při gynekologických zánětech, např. kolpítidě nebo adnexitidě. Někdy může být situace závažnější a může být počínajícím projevem apendicitidy nebo divertikulitidy. Chemicky vyšetříme moč v ordinaci orientačně pomocí dip-stick metody, kdy na detekčním proužku dojde k pozitivnímu zbarvení leukocytů a/nebo erytrocytů, případně nitritů. Správný postup při odběru moči je velmi důležitý. Pokud moč odesíláme na kultivaci, je nutné tampónem s dezinfekcí otřít ústí močové trubice a okolí a do sterilní kádinky získat střední proud moči. Akutní cystitida mladých žen vzplane často z plného zdraví. Při podezření na STD odešleme nejlépe první porci ranní moči, případně porci moči minimálně dvě hodiny od poslední mikce. Pokud máme podezření na gynekologickou infekci, je nutné odebrat vzorek moči jednorázovou katetrizací.⁽³⁾ V případě nekomplikované nerecidivující akutní cystitidy není kultivační vyšetření moči indikováno. U recidivující cystitidy, komplikované infekce, při netypických obtížích, suspekci na rezistenci a u mužů, dětí a gravidních žen moč na kultivaci odesíláme vždy. U mladých jedinců, v případě nechráněného pohlavního styku a u recidivující cystitidy při negativní kultivaci moči odesíláme taktéž moč na STD vyšetření.

Antibiotická nebo chemoterapeutická léčba u akutní cystitidy závisí na řadě faktorů. Mezi nejdůležitější faktory patří celkový

stav pacienta, včetně údajů o komorbiditách, pohlaví a věku pacienta.

U žen s nekomplikovanou akutní cystitidou je první volbou nitrofurantoin, léčba trvá obvykle 5–7 dní, lék se podává po osmi hodinách. Nitrofurantoin má dlouhodobě poměrně nízkou míru rezistence, může se používat i jako dlouhodobá profylaxe v subinhibiční dávce při recidivujících infekcích močových cest (tableta večer à 24 h). Nevýhodou nitrofurantoinu je poměrně špatná gastrointestinální (GIT) tolerance.⁽⁴⁾ Není lékem první volby při uroinfekci vyvolané *Pseudomonas* sp. Lepší GIT toleranci má lék nifuratel, který se dává v 200–400 mg à 8 h.

Z hlediska GIT tolerance je lépe snášený kotrimoxazol. Dávkovací schéma u žen je 960 mg à 12 h po dobu 3–5 dní. Dávka se eventuálně upraví podle váhy a klinického stavu.

Pro léčbu cystitidy můžeme použít jinou skupinu penicilinových antibiotik, např. amoxicilin/kyselina klavulanovou v dávkovacím schématu 625 mg à 8 h (případně podle hmotnosti pacienta). Jinou možností je cefuroxim 250 mg à 12 h nebo podle hmotnosti pacienta.

V České republice je dostupná i léčba pomocí fosfomycinu. Jedná se o širokospektré baktericidní antibiotikum ze skupiny derivátů kyseliny fosforečné. Fosfomycin byl objeven v roce 1969 ve Španělsku jako produkt metabolismu bakterií *Streptomyces fradiae*, synteticky vyráběn od roku 1971. Slouží k léčbě nekomplikované cystitidy u žen. Výhodou je jednorázové perorální užití 3 gramy fosfomycinu. Podle dostupných studií je vhodný i pro lébu nekomplikované cystitidy v době gravidity, má vysokou senzitivitu pro kmen *E. coli* sp. (94 %) a *Enterobacter* sp. (75 %), nízkou míru rezistence např. v porovnání s chinolony. V zahraničí je oblíben pro dobrou toleranci ATB s poměrně nízkým výskytem nežádoucích účinků.⁽²⁾

Lékem druhé volby při léčbě akutní cystitidy jsou chinolony. S těmi je však nutné zacházet s opatrností, jelikož na tato antibiotika (ATB) narůstá rezistence. Měly by být vyhrazeny pro případy, kdy jsou léky první volby kontraindikovány z důvodu GIT intolerance, alergie, rezistence nebo pokud se jedná o infekci *Pseudomonas aeruginosa*. Dávkovací schéma je obvykle u ciprofloxacinu 250–500 mg à 12 h po dobu 3–5 dní, u norfloxacinu je dávka 400 mg à 12 h.

Často je vedle kauzální antibiotické léčby nutné léčit i doprovázející symptomy onemocnění. Od spazmů močového měchýře uleví spazmolytikum Algifen® v dávkovacím schématu 30–35 kapek à 6–8 h. Lékem první volby může být i též přípravek nevázaný na lékařský předpis Rowatinex® či běžně dostupná nesteroidní antirevmatika. Při počínajících symptomech je vhodné také užití fytopreparátů s brusinkami, nicméně tyto preparáty mají především preventivní funkci. Nejsou často dostačující a ATB léčba je potřebná k eradikaci infekčního agens. Nutné je hlavně navýšení příjmu tekutin, ne však urologického čaje. U těhotných žen musíme při volbě ATB myslet na možnou teratogenitu léku, moč na kultivaci odesíláme vždy. Empiricky nasazená antibiotika upravíme podle výsledku kultivace moči a její citlivosti. Pokud si volbou ATB nejsme jisti, je vhodné konzultovat léčbu s antibiotickým střediskem, které je telefonicky dobře dostupné ve většině krajů.

U mužů k léčbě akutní cystitidy přistupujeme odlišně než u žen. Při infekci mohou být často postiženy i semenné vajíčky a prostata, proto je nutné volit ATB s dobrou penetrací do tkání. Pokud per rectum vyšetření nesvědčí pro prostatitidu, je možné k léčbě užít kotrimoxazol. V případě prostatitidy nejlépe do tkáně pronikají chinolony, při akutním zánětu je však možné



Obr. 1 Emfyzematózní cystitida – na snímku břicha patrný plyn ve stěně močového měchýře (šipky)
Zapůjčeno z archivu MUDr. Petra Macka, PhD., FEBU.

použít i amoxicilin/kyselinu klavulanovou, cefuroxim nebo cefixim. Léčba cystitidy a prostatitidy by u mužů měla trvat alespoň 10 dní. Vzhledem k tomu, že u mužů může být epizoda jednorázové nebo recidivující cystitidy nebo prostatitidy způsobena uropatií ve smyslu obstrukce, je nutné dovyšetření dolních močových cest.

EMFYZEMATÓZNÍ CYSTITIDA (OBR. 1)

Jedná se o specifický typ cystitidy způsobený plyn tvořícími bakteriemi. Mezi tato agens patří nejčastěji *Escherichia coli* a *Klebsiella pneumoniae* nebo *Candida albicans*. Nejčastěji postihuje pacienty s diabetes mellitus nebo imunosuprimované pacienty. Detekce je možná pomocí ultrasonografického, rtg nebo nej přesněji pomocí CT vyšetření. Doporučena je drenáž močových cest a intenzivní ATB terapie s hospitalizací. Někdy je nutná drenáž abscesů.⁽³⁾

AKUTNÍ PYELONEFRITIDA

Při podezření na akutní pyelonefritidu musíme myslet na diferenciální diagnostiku. V rámci rozvahy je nutno odlišit náhlou příhodu břišní, renální koliku, bolesti muskuloskeletálního systému, musíme myslet i na možné aneuryzma aorty. Pyelonefritida vzniká nejčastěji tubulární (ascendentní) cestou, při vzestupu infekce z močového měchýře. Příčinou může být virulence kmene, vezikoureterální reflux, jiná vrozená vývojová vada s poruchou peristaltiky močovodu, stav po endoskopických výkonech se vstupem do močových cest. Léze bývá typicky jednostranná.⁽⁵⁾

Při akutní pyelonefritidě musíme rozlišovat tzv. pyelonefritidu obstrukční a neobstrukční, případně nekomplikovanou nebo komplikovanou.

AKUTNÍ PYELONEFRITIDA NEKOMPLIKOVANÁ

Nekomplikovaná pyelonefritida postihuje především mladé ženy, s normální anatomíí orgánů močového systému. Je doprovázena subfebriliemi až horečkami, zimnicí, třesavkou, trvalými lumbalgemi, pozitivním tapotement vyšetřením, často jí předchází symptomy cystitidy. Při vyšetření je nutné odebrat anamnézu, provést důkladné fyzikální vyšetření, vyšetření moči orientačně metodou dip-stick a vždy odeslat moč na kultivaci. Ultrasonografickým vyšetřením vyloučíme obstrukci močových cest nebo případný absces ledviny. Vhodné je provést laboratorní odběry, kde nás zajímá především hodnota CRP,

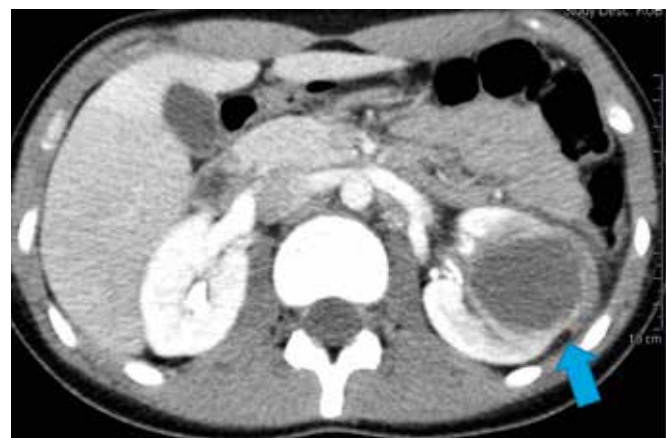
krevní obraz, iontogram a výsledky hodnot urey a kreatininu. Při nekomplikovaném průběhu akutní pyelonefritidy je možná léčba ambulantní s kontrolami u lékaře. Edukujeme pacientku o nutnosti klidového režimu, hydratace a pravidelné mikce. K léčbě je možné zvolit fluorochinolony (za předpokladu, že je rezistence k fluorochinolonom nižší než 10 %) – ciprofloxacin 500 mg à 12 h, ofloxacin 200 mg à 12 h, dále cefalosporiny III. generace, např. cefixim 400 mg à 24 h, amoxicilin/kys. klavulanová v dávce 625 mg à 8 h. Vhodná je i empirická dávka aminoglykosidů – např. gentamicin v infúzi v dávce 3–5 mg/kg à 24 h, za předpokladu, že renální funkce jsou v pořádku. Léčba je nasazena empiricky. Po kontrole výsledků kultivace moči je provedena případná změna ATB podle citlivosti infekčního agens. Základní léčba ATB by měla trvat 10–14 dní. Uvedené dávkování je orientační, dávky je nutné přizpůsobit hmotnosti pacienta.

AKUTNÍ PYELONEFRITIDA KOMPLIKOVANÁ

V případě zhoršení stavu u komplikované pyelonefritidy indikujeme hospitalizaci. Při hospitalizaci je samozřejmostí pravidelné sledování klinického stavu, měření krevního tlaku, pulsu a teploty, pravidelné laboratorní vyšetření, permanentní katetrizace na svod, intravenózní kombinovaná ATB terapie, infúzní terapie, klid na lůžku. Při progresi nálezů a neklesají-



Obr. 2 Absces ledviny na ultrazvuku
Zapůjčeno z archivu MUDr. Petra Macka, PhD., FEBU.



Obr. 3 Absces ledviny na CT vyšetření – šipkou označené ložisko
Zapůjčeno z archivu MUDr. Petra Macka, PhD., FEBU.

cích febriliích doplníme další zobrazovací vyšetření a odběry na hemokulturu.

Pokud během prvních tří dnů nedojde ke zlepšení klinického stavu pacienta, odebereme novou kultivaci a zopakujeme zobrazovací vyšetření. Při nejasném nebo suspektním nálezu na ultrazvuku doplníme CT vyšetření s i. v. kontrastní látkou, protože musíme myslet i na možný absces ledviny. Zobrazovací vyšetření s kontrastní látkou je kontraindikováno v době gravidity, myslíme i na možný vznik nefropatie. Jsme obezřetní i v případech, kdy má pacient renální insuficienci nebo užívá metformin, dále při možné alergické reakci na kontrastní látku. U renálního abscesu trvá ATB léčba 2–3 týdny nebo ideálně do normalizace nálezu na zobrazovacím vyšetření (Obr. 2, 3). Menší abscedující ložiska při nekomplikovaném průběhu lze řešit konzervativně, u ložisek větších než 5 cm nebo v případě progresu při konzervativním postupu volíme drenáž abscesu pod sonografickou nebo CT kontrolou, ve vážných případech je nutná nefrektomie.⁽³⁾

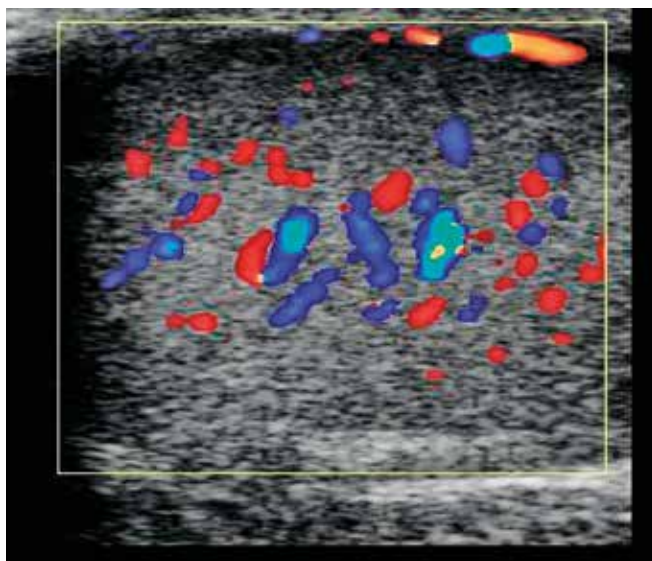
EMFYZEMATÓZNÍ PYELONEFRITIDA

Jedná se o specifický typ pyelonefritidy způsobené plyn tvořícími bakteriemi. V případě progredující emfyzematózní pyelonefritidy je v některých případech indikované i radikální řešení ve smyslu nefrektomie.

AKUTNÍ EPIDIDYMITIDA

Zánět nadvarlete postihuje nejčastěji muže mladší 35 let, druhou věkovou skupinou jsou muži ve věku 50 let a výše. Zatímco u mladých mužů jsou nejčastějším původcem sexuálně přenosné choroby (sexually transmitted diseases, STD), u mužů nad 50 let předpokládáme spíše účast subvezikální obstrukční uropatie s podílem enteropatogenních kmenů.

Pro akutní epididymitidu je typické zduřelé, překrvené, bolestivé nadvarle, kůže hemiskrota je zarudlá, teplá, edematózní, je setřelá hranice mezi varletem a nadvarletem. Mezi další symptomy patří horečka, zimnice, třesavka, celková alterace stavu, fluor, strangurie, uretralgie. K šíření infekce může dojít kanalikulárně (infekce dolních močových cest, instrumentace močových cest, následkem prostatitidy, operace prostaty), hematogenně, vzácně je infekce následkem ektopického močového ústí do semenných váčků nebo chámovodu. Vyšetření ultrazvukem je nutností, všímáme si při něm i možných abscesů v nadvarleti a prokrvenosti tkáně. Musíme vyloučit i možnou torzi varlete a tumor. Při nemožnosti mikce a v případě vysokého postmikčního rezidua zavádíme punkční epicystostomii za předpokladu, že k tomuto výkonu nejsou kontraindikace. U akutní neabscedující epididymitidy je nutný klid na lůžku a intenzivní ATB terapie. Mezi podpůrnou léčbu řadíme nesteroidní antiflogistika, podkládání a ledování skrota. Abscedující epididymitidu je možné v incipientní fázi řešit konzervativně razantní ATB terapií. Pokud by došlo k progresi nálezu, je nutné řešit danou situaci chirurgicky drenáží nebo epididymektomií. Empirickou ATB léčbu volíme podle věku a předpokládaného původce onemocnění. U mladších pacientů, kdy myslíme na možný rizikový pohlavní styk, volíme doxycyklin v dávce 200–300 mg à 24 h, případně ciprofloxacin 500 mg à 12 h, azitromycin 500 mg à 24 h, nutné je i vyšetření a současná léčba všech sexuálních partnerů, po dobu léčby sexuální abstinence. Při předpokladu, že původcem akutní epididymitidy jsou uropatogenní bakterie, volíme amoxicilin/kys. klavulanovou 625 mg či 1 g à 8 h, cefuroxim 500 mg à 12 h, ciprofloxacin 500 mg à 12 h. Vhodné je zvolit kombinovanou léčbu, např. amoxicilin/



Obr. 4 Akutní orchitida u virové parotitidy – ultrasonografickým vyšetřením ověřená hyperémie varlete
Zapůjčeno z archivu MUDr. Petra Macka, PhD., FEBU.

kys. klavulanovou s aminoglykosidem – gentamicin 3–5 mg/kg à 24 h. Antibiotická léčba akutní epididymitidy trvá obvykle 2 týdny, v případě komplikovaného průběhu nebo zhoršení stavu je vhodnější hospitalizovat pacienta a zahájit parenterální ATB terapii a symptomatickou léčbu.

ORCHITIDA (OBR. 4)

K zánětu varlete může dojít při šíření infekce per continuitatem, kanalikulárně nebo hematogenně. Orchitida je například komplikací virové parotitidy – u dospělých až v 30 % případů a v 10–30 % se jedná o oboustranné postižení.⁽³⁾ Vzniká přechodem infekce z nadvarlete nebo jako komplikace po transvezikální prostatektomii. Hlavním rizikem virové orchitidy je atrofie varlete a snížení fertility.

AKUTNÍ PROSTATITIDA

Při diferenciální diagnostice akutní prostatitidy musíme myslet na akutní cystitidu, absces prostaty nebo v jejím okolí, divertikulitidu, Crohnovu chorobu, Fournierovu gangrénu. Mezi projevy akutní prostatitidy patří akutní febrilní stav, bolest v perineální oblasti, ale i v podbřišku nebo skrota. Dále se projevuje dysurickými potížemi ve smyslu urgencí a polakisurií. Často bývají postiženy i dolní močové cesty a výše uvedené potíže jsou doplněny strangurií. Při výraznějším otoku tkáně prostaty může dojít k subvezikální obstrukci, vyskytuje se retardace startu mikce, přerušované močení, pocit neúplného vyprázdnění močového měchýře po mikci. Dalším vývojem se zánět může rozšířit na další orgány pohlavního systému (vezikulitida, epididymitida) nebo močových cest (pyelonefritida).⁽¹⁵⁾ Přímému šíření zánětu do okolí brání tuhé vazivové pouzdro a zánět se tak nejčastěji rozšíří do prostatické části uretry. Hyperémie sliznice uretry a stromatu prostaty může způsobit hematurii. Klinické vyšetření zahrnuje vyšetření břicha, bederní krajiny, zevních pohlavních orgánů a šetrné vyšetření per rectum. Při rozvinutější zánětu je cítit při vyšetření per rectum palpačně bolestivé prosáknutí parenchymu a při abscesu prostatické tkáně i fluktuace. Absces prostaty identifikujeme při TRUS (transrektální ultrasonografie) nebo

CT vyšetření. V akutním stadiu je kontraindikována masáž prostaty. Léčba akutního zánětu prostaty spočívá v podávání antibiotik, podle potřeby i nesteroidních antiflogistik a řešení komplikací – urosepsy, poruchy drenáže moči a drenáž abscesů. Výběr vhodné ATB léčby závisí na závažnosti infekce, celkovém stavu nemocného, věku pacienta a předpokládané etiologii. Při akutní prostatitidě dochází vlivem zánětu k penetraci jak lipofilních, tak i hydrofilních antibiotik. K léčbě se nejčastěji užívá kombinace amoxicilinu/kys. klavulanové (nebo cefalosporinů II. či III. generace) a aminoglykosidů. V monoterapii používáme ATB skupinu fluorochinolonů, cefalosporiny III. generace nebo piperacilin/tazobaktam. Léčba akutní prostatitidy by měla trvat 2–4 týdny, vzhledem ke klinickému stavu je často nutná hospitalizace s parenterálním podáním ATB terapie, po zlepšení stavu je možné přejít na perorální formu.

AKUTNÍ URETRITIDA

Mezi klinické projevy akutní uretritidy u muže patří výskyt fluoru, zarudlé ústí uretry, edém meatu, polakisurie, dysurie, uretralgie, postevakuační inkontinence, retence moči, subfebrilie až febrilie, diskomfort v podbřišku, tlakové bolesti, někdy i propagace na hráz a do testes.

U ženy se vyskytuje tlak v uretře, polakisurie, terminální strangurie, dyspareunie.

Při léčbě akutní uretritidy je velice přínosné znát původce onemocnění. Při podezření na sexuálně přenosná onemocnění se provádí stěr z močové trubice. Posílá se první porce moči na kultivaci, případně první proud moči nejlépe dvě hodiny od poslední mikce. Metodou volby u mladé populace s anamnesticky rizikovým pohlavním stykem je průkaz patogenů vyšetřením polymerázové řetězové reakce (polymerase chain reaction, PCR). Léčba začíná empiricky, s ohledem na odebranou anamnézu a věk pacienta. Akutní uretritidu u mladých mužů s rizikovým pohlavním stykem dělíme na uretritidu gonokokovou a negonokokovou.

GONOKOKOVÁ URETRITIDA

Kapavka je bakteriální infekční onemocnění způsobené gram-negativním diplokokem *Neisseria gonorrhoeae*. Onemocnění se přenáší přímým kontaktem sliznic, nejčastěji při pohlavním styku. Inkubační doba je 1–7 dní. U ženy je toto onemocnění často asymptomatické nebo se manifestuje jako gonokoková uretritida, občas je provázeno mírným pálením v močové trubici, nucením na mikci a výtokem, může se projevit jako vulvovaginitida, cervicitida, infekce Bartholinské žlázy nebo může být přítomen žlutozelený fluor. Mezi komplikace patří endometritida, salpingitida, parametritida, sterilita, abort, předčasný porod, proktitida, angina či faryngitida.

U muže je urethritis gonorrhoea anterior onemocněním pars spongiosa urethrae. V klinickém obraze u většiny nemocných dochází během 2–6 dnů k masivnímu hnisavému uretrálnímu fluoru a dysurickým projevům, ústí uretry může být začervenalé a zduřelé. Výtok může být příčinou současné balanopostitidy. Až u čtvrtiny nemocných se vyskytuje serózní výtok, během dne nemusí být přítomny žádné příznaky, po ránu je možno vytlačit kapku hnisu z uretry. U zhruba 10 % infikovaných probíhá kapavka zcela asymptomaticky. Urethritis gonorrhoea posterior se manifestuje polakisurií a terminální hematurií. Za 3 až 4 týdny neléčené onemocnění přechází do chronického stadia. Mezi komplikace patří pozánětlivá striktura uretry, chronická uretritida, infertilita. *N. gonorrhoeae* je málo odolná vůči fyzikálním a chemickým vlivům, mimo tělo hyne do 1–2 hodin.⁽⁶⁾

K diagnostice kapavky přispívá anamnesticky podezřelý nechráněný pohlavní styk, dále klinický nález (např. žlutozelený fluor), mikroskopický průkaz intracelulárních diplokoků, bakteriologický průkaz – stěr z uretry, první porce moče, vyšetření PCR. Při diagnostice kapavky je lékař povinen poučit nemocného o jeho nemoci, o nebezpečí a sankcích. Lékař je dále povinen léčit nemocného až do úplného vyléčení a hlásit onemocnění na předepsaném tiskopisu. Samozřejmostí jsou i povinnosti pacienta – podrobit se vyšetření a podstoupit léčbu do úplného vyléčení, nešířit nákazu a řídit se pokyny lékaře. Odesíláme nejlépe k terapii na dermatovenerologii. Bezpodmínečně nutné je léčit všechny partnery, i asymptomatické (!). Mezi ATB terapii první volby patří cefixime 400 mg p. o., ceftriaxon 1 g i. m., alternativně použijeme jednorázově ciprofloxacin 500 mg p. o. nebo ofloxacin, 400 mg, doxycyklin 100 mg à 12 h na 7 dní.⁽³⁾

NEGONOKOKOVÁ URETRITIDA

Do této skupiny patogenů způsobujících uretritidu řadíme *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*. *Ureaplasma urealyticum* se nachází až u 50 % sexuálně aktivní populace, tyto údaje se mohou lišit podle kraje, *Mycoplasma hominis* se nachází u 30–40 % populace.⁽⁶⁾ Jedná se o fakultativně patogenní bakterie.

U mužů se mohou manifestovat jako uretritida se serózní sekrecí, s přítomnou dysurií, vzácně se mohou podílet na chronické pánevní bolesti. Lékem volby jsou tetracykliny (doxycyklin v dávce 200–300 mg à 24 h na nejméně 7 dní (doporučeno po dobu 21 dní), azithromycin 1 g jednorázově, ofloxacin 300 mg à 12 h.

URETRITIDA ZPŮSOBENÁ CHLAMYDIA TRACHOMATIS

Chlamydia trachomatis sérotyp D–K patří mezi nejčastěji sexuálně přenosná agens. Infekce sérotypy A, B, C a L jsou příčinou závažných onemocnění tropické a subtropické oblasti a v našich podmínkách se s nimi setkáváme zřídka. Naopak, okulogenní formy postihují obyvatelstvo ekonomicky rozvinutých zemí.⁽⁷⁾ Prevalence v populaci má vzestupný trend. Podle WHO je ročně diagnostikováno 92 miliónů případů. Přibližně 70–80 % žen a až 50 % mužů je asymptomatických.⁽⁸⁾ *Chlamydia trachomatis* má dvoufázový životní cyklus, rozlišujeme fázi intracelulární a extracelulární. U mužů způsobuje nespecifickou uretritidu, nespecifickou prostatitidu, může být i původcem epididymitidy. Až u poloviny infikovaných může chlamydiová uretritida probíhat asymptomaticky, ve zbylých případech bývá provázena dysurií a/nebo hlenovitým fluorem. Epididymitida vyvolaná *Chlamydia trachomatis* může negativně ovlivnit tvorbu spermií. U žen může způsobit cervicitidu, při bolestech v oblasti malé pánve musíme myslet na endometritidu, salpingitidu nebo adnexitidu, které vznikají ascendentním šířením infekce. Klinicky, diagnosticky a terapeuticky je od sebe těžko odlišíme, proto se užívá termínu „zánětlivé onemocnění pánevní“ (pelvic inflammatory disease, PID). Nejzávažnější komplikací bývá akutní salpingitida, která může vést k tubární sterilitě nebo k mimoděložnímu těhotenství.

Chlamydia trachomatis diagnostikujeme pomocí přímých molekulárněbiologických metod, kdy metoda real time PCR je nespolehlivější. Provádí se stěr nebo vyšetření moči. K nepřímé diagnostice patří sérologické testy. K lékům první volby u negonokokové uretritidy řadíme azitromycin 1 g jednorázově 3krát à 3 dny, doxycyklin 100 mg p. o. v dávkování 1–0–2 à 12 h po



Obr. 5 Fournierova gangrén – pokročilé stadium
Zapůjčeno z archivu MUDr. Petra Macka, PhD., FEBU.

dobu 21 dní, mezi ATB druhé volby patří ofloxacin 300 mg p. o. v dávkování 1-0-1 à 12 h po dobu 7 dní. Opět je nutná léčba všech sexuálních partnerů!⁽³⁾

FOURNIEROVA GANGRÉNA (OBR. 5)

Jedná se o závažný a rychle progredující život ohrožující stav, kdy anaerobní flóra z perianální oblasti vyvolá gangrenózní infekci mužského genitálu. Nejčastěji vzniká jako následek urologických a kolorektálních operací, event. zevního traumatu, častěji u imunosuprimovaných pacientů nebo u nemocných s diabetes mellitus. Při této diagnóze je nutná hospitalizace, s monitorací na JIP, musí se provést rozsáhlé drenáže a incize abscesů, nekrektomie gangrenózních tkání, založení punkční epicystostomie, zahajuje se intenzivní ATB i. v. léčba (metronidazol 1000 mg a dále 3krát denně 500 mg v pomalé infúzi, aminoglykosidy, beta-laktamové PNC, cefalosporiny III. a IV. generace, klindamycin, fluorochinolony), hyperbarická oxygenoterapie.⁽³⁾

AKUTNÍ UROSEPS

Sepse je syndrom systémové zánětlivé odpovědi (SIRS, systemic inflammatory response syndrome) v důsledku potvrzeného infekčního procesu. Těžká seps je seps spojená s orgánovou dysfunkcí a/nebo hypoperfúzí tkání. Septický šok je těžká seps s hypotenzí, která nereaguje na doplnění objemu, zároveň jsou přítomny známky hypoperfúze (laktát, oligurie, alterace mentálního stavu).

Uroseps je charakterizovaná přítomností uroinfekce a následujících kritérií: febrilie ($> 38,3^{\circ}\text{C}$) nebo hypotermie ($< 36^{\circ}\text{C}$), srdeční tep $> 90/\text{min}$, dechová frekvence nad $20/\text{min}$ nebo CO_2 pod 32 mmHg , alterace psychického stavu, signifikantní edém nebo pozitivní bilance tekutin ($> 20\text{ ml/kg}$ za 24 h), hyperglykémie (glykémie $> 140\text{ mg/dl}$ nebo $7,7\text{ mmol/l}$ – pokud pacient nemá diabetes mellitus), leukocytóza (leukocyty $> 12\ 000/\text{ml}$) nebo leukopenie (leukocyty $< 4000/\text{ml}$), hodnota plazmatického CRP je vyšší minimálně než dvojnásobek fyziologické hodnoty, hodnota plazmatického prokalcitoninu je vyšší než dvojnásobek fyziologické hodnoty, hypotenze, **změny týkající se dysfunkce orgánů:** arteriální hypoxémie ($\text{Pao}_2/\text{Fio}_2 < 300$), akutní oligurie (výdej moči menší než $0,5\text{ ml/kg/h}$ za více než 2 hodiny), vzestup kreatininu $> 0,5\text{ mg/dl}$ nebo $0,44,2\text{ mmol/l}$, poruchy koagulace (INR $> 1,5$ nebo aPTT $> 60\text{ s}$), ileus, trombocytopenie (krevní destičky $< 100\ 000/\text{ml}$), hyperbilirubinémie (celková hladina bilirubinu $> 4\text{ mg/dl}$ nebo 70 mmol/l), změny tkáňové perfúze, zvýšený obsah laktátu v krvi ($> 1\text{ mmol/l}$), akutní plicní selhání

ní $\text{Pao}_2/\text{Fio}_2 < 250$ (bez přítomnosti pneumonie jako původce infekce), akutní plicní selhání $\text{Pao}_2/\text{Fio}_2 < 200$ (s přítomností pneumonie jako infekčního zdroje).⁽⁹⁾

ZDROJ UROSEPS

Enterobacteriaceae a grampozitivní bakterie patří mezi nejčastější patogeny vyvolávající urosepsi. Uroseps vzniká jako následek infekce močových cest a syndromu systémové zánětlivé odpovědi. Mezi gramnegativní agens patří např. *Escherichia coli* (52 %), *Proteus* sp., *Enterobacter* sp., *Klebsiella* sp., *Pseudomonas aeruginosa*. Mezi grampozitivní bakterie řadíme *Enterococcus* sp. (5 %). Až 80 % urosepsi je způsobeno obstrukční uropatií. Podle studie zmíněné v práci Dreger et al. každá hodina oddalující začátek léčby uroseps snižuje naději na přežití o 7,6 %.⁽¹⁰⁾ Při výběru antibiotické terapie musíme myslet na lokální rezistenci vůči dané ATB léčbě a na možné spektrum uropatogenů vyvolávajících urosepsi. Uroseps představují 9–31 % všech případů sepsi. Se vzrůstajícím věkem populace, výskytem urologických komorbidit a s tím i spojenou nutností katetrizace tato incidence má tendenci se zvyšovat.

Přestože spouštěcím prvkem uroseps je mikrobiální patogen, následující průběh ovlivňuje hostitel. U gramnegativních bakterií je buněčná stěna tvořena lipopolysacharidy nebo peptidoglykany, u grampozitivních bakterií kyselinou teichoovou či lipoteichoovou. Dochází k vazbě patogenu nebo jeho složek na buněčné receptory a koreceptory, např. na CD 14, TLR2 „Toll-like receptors“ a TLR4, CD 18 a selektin, které se nacházejí na povrchu makrofágů, neutrofilů, endotelu a dokonce i na urotelu. Poté jsou aktivovány intracelulární „poslové“, mezi něž patří jaderný faktor kB a proteinkináza C. Dochází k časně zánětlivé odpovědi, k transkripci cytokinů IL-1, IL-6, IL-8, TNF a proteinů akutní fáze (PAF, anglicky acute phase reactants, APR's). Tyto faktory mohou spolupracovat či se vzájemně antagonistovat, mohou inkorporovat do mechanismu další mediátory, např. chemokiny, prostaglandiny, tromboxan, leukotrieny. Při uvolnění cytokinů se rozvíjí syndrom systémové zánětlivé odpovědi. Horečka vzniká působením IL-1 na hypotalamus. Horečka zpomaluje růst agens, potencuje tvorbu imunoglobulinů, rychlost makrofágů a tvorbu růstových faktorů pro neutrofile. Aktivované neutrofile produkují baktericidní substance, např. kyslíkové radikály a proteázy. B- a T-lymfocyty stimulují tvorbu protilátek. Endotelové buňky uvolňují PAF a oxid dusnatý (NO), což vede ke snížení tonu cév a hypotenzii. Endotelové buňky jsou poškozeny a vzrůstá permeabilita, následkem čehož dochází k edému mnoha tkání. V této fázi organismus nemocného již není schopen kontrolovat zánětlivý proces a dochází k pokročilé systémové odpovědi. Může dojít k totální imunitní paralýze makrofágů a neutrofilů, alterován je také koagulační systém, autonomní nervový systém, endokrinní systém⁽¹¹⁾ aj. Nadměrná stimulace komplementového systému během septického stavu ovlivňuje mechanismus koagulace a fibrinolýzy v důsledku serinproteázových interakcí. Povrchové receptory endotelových buňek a neutrofilů mají vyšší adhezivitu, zvyšuje se syntéza aktivátoru plazminogenu, což aktivuje koagulační systém. Následkem může být vznik trombózy a diseminované intravaskulární koagulace (zkratka DIC). Tím, že je antikoagulační systém inhibován, vzrůstá podíl prokoagulačních faktorů. Dochází k tkáňové a buněčné hypoxémii. Vlivem dysfunkce sympatického autonomního systému je z hypofýzy exprimován kortikoliberin a dochází ke zvýšenému uvolňování kortizolu z kůry nadledvin.⁽¹²⁾

LÉČBA ZÁVAŽNÉ UROSEPSSE A SEPTICKÉHO ŠOKU

Pro léčbu urosepsy je nutná detekce a odstranění zdroje sepse, léčba infekce, léčba oběhových změn a léčba respiračního selhání. Cílem iniciační terapie je dosažení centrálního žilního tlaku 8–12 mmHg nebo středního arteriálního tlaku \geq více než 65 mmHg, diurézy 0,5 ml/kg/h, saturace kyslíku v centrální žíle nad 70 % nebo saturace smíšené žilní krve nad 65 %.⁽³⁾

„Surviving Sepsis Campaign“ jsou mezinárodně uznávané postupy u závažné sepse a septického šoku. Závažná seps je septický stav, kdy dochází k současné přítomnosti tkáňové hypoperfúze nebo orgánové dysfunkce. Septický šok je stav, kdy dochází k sepsi navozené hypotenzi, která nereaguje na tekutinovou resuscitaci.⁽¹³⁾ Nutná je časná tekutinová resuscitace septických pacientů během prvních šesti hodin od rozpoznání tohoto stavu.

Před nasazením ATB léčby provedeme odběr hemokultury a moči na kultivační vyšetření. Použití zobrazovacích metod nám může ozřejmit potenciální zdroj infekce. Zahájení širokospektré ATB léčby je nutné do jedné hodiny od diagnostiky septického šoku nebo závažné sepse. Denně je nezbytné zhodnocení potřebné ATB dávky a event. úprava ATB terapie. Je nutná rehydratace krystaloidními roztoky nebo přidání albuminu do terapie, abychom zajistili adekvátní střední arteriální tlak.

U pacientů s tkáňovou hypoperfúzí a hypovolémií hradíme tekutiny krystaloidními roztoky v dávce 30 ml/kg. V této terapii pokračujeme, dokud nedojde k hemodynamické stabilizaci. Noradrenalin užíváme jako vazopresor první volby, k udržení středního arteriálního tlaku 65 mmHg a výše. Adrenalin podáváme, když je potřebné užití přídatné látky k udržení požadovaného krevního tlaku. Vazopresin (0,03 IU/min) se může přidat k noradrenalinu, pokud potřebujeme zvýšit střední arteriální tlak nebo snížit dávku noradrenalinu, nicméně nepoužíváme ho jako počáteční vazopresor. Infúze s dobutaminem se používá ve speciálních indikacích, např. pokud jsou známky hypoperfúze tkáně, přestože jsme již při terapii dosáhli požadovaného intravaskulárního objemu a dostačujícího středního arteriálního tlaku. Moderní endotoxinové inhibitory, které jsou t. č. v experimentální rovině, nejsou do doporučené léčby zahrnuty.⁽¹⁴⁾

Pokud jsme dosáhli hemodynamické stability, snažíme se u dospělých v septickém stavu vyvarovat nitrožilnímu podání hydrokortisonu. Hemoglobin udržujeme minimálně na hodnotách 7–9 g/dl, pokud je tkáňová perfúze dostatečná, není přítomná akutní hemoragie nebo akutní koronární syndrom/ischemická choroba srdeční. U akutního syndromu dechové tísně (acute respiratory distress syndrome, ARDS) je nutná aplikace pozitivního tlaku v dýchacích cestách na konci expirace (positive end expiratory pressure, PEEP). Vyvarujeme se užívání neuromuskulárních blokátorů u pacientů bez projevů ARDS, u pacientů s počínajícím ARDS a $Pao_2/Fio_2 < 150$ mmHg je možné podat krátkodobou léčbu neuromuskulárních blokátorů (ne více než 48 h). Aplikujeme dávky inzulínu, pokud dvě následující hodnoty glykémie jsou >180 mg/dl. Dále je nutná profylaxe hluboké žilní trombózy, prevence stresových vředů, dle stavu event. nutná parenterální výživa. Při zjištění případné obstrukce nebo jiného infekčního ložiska zajistíme nutnou derivaci, drenáž nebo eradikaci.

ANTIBIOTICKÁ LÉČBA PŘI AKUTNÍ UROSEPSI

Empiricky zahajujeme ATB léčbu do jedné hodiny od stanovení diagnózy. Kombinovaná léčba je vhodnější, jelikož musíme brát v potaz i možnou nozokomiální nákazu. Mezi kombinovanou léčbu můžeme zařadit potencované peniciliny (např. amoxicilin/kys. klavulanová 1,2 g i. v. à 6 h) + amino-

glykosidy (gentamicin 3–5 mg /kg á 24 h, amikacin až 15 mg/kg á 24 h), cefalosporiny II. či III. generace (cefuroxim 1,5 g i. v. à 8 h, ceftazidim 1–2 g à 8 h) v kombinaci s aminoglykosidy, karbapenem (meropenem 1–2 g à 6–8 h) + aminoglykosidy nebo fluorochinolony + aminoglykosidy, v monoterapii je možné využít ureidopenicilin s inhibitorem beta-laktamázy (piperacilin/tazobaktam 4,5 g à 8 h či karbapenem (propenem 1–2 g à 6–8 h). Dávky jsou orientační, finální dávku upravíme podle hmotnosti pacienta a závažnosti klinického stavu. Dávky ATB dále upravíme nebo přehodnotíme podle výsledků kultivace moči.⁽³⁾

ZÁVĚR

Je zřejmé, že akutní uroinfekce zahrnují různé klinické projevy od nekomplikované cystitidy po vážnou urosepsi. Vždy je nutná včasná a správná diagnóza, s přihlédnutím k diferenciativní diagnostice. ATB léčbu volíme podle možného agens, lokalizace onemocnění, věku, klinického stavu, výskytu rizikových faktorů a možné regionální rezistence na ATB. V případě akutní urosepsy musíme zahájit ATB léčbu a stabilizaci pacienta co nejdříve, neboť s každou hodinou, kdy začátek léčby oddalujeme, snižujeme signifikantně naději na přežití.

Prohlášení: autorka v souvislosti s tématem článku nemá střet zájmů.

Literatura

1. KAWACIUK, I. *Urologie*. Praha: Galén, 2009.
2. FALAGAS, ME., VOULOUMANOU, EK., TOGIAS, AG., ET AL. Fosfomycin vs other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*, 2010 Sep, 65, No. 9, p. 1862–1877. Epub 2010 Jun 29. Review.
3. MATOUŠKOVÁ, M., MACEK, P. *Praktická urologie v kazuistikách*. Praha: Axonite CZ, 2013.
4. SANCHEZ, GV. Nitrofurantoin retains antimicrobial activity against multidrug-resistant urinary *Escherichia coli* from US outpatients. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69, p. 3259–3262 doi:10.1093/jac/dku282 Advance Access publication 25 July 2014.
5. WILLIAMS, R., JOHNSON, J. *Diagnosis and Treatment of Acute Pyelonephritis in Women*. Am Fam Physician. American Academy of Family Physicians, 2011, p. 519–526.
6. PÁRALOVÁ, L. *Sexuálně přenosné infekce v urologii*. Urol praxi, 2011, 12, č. 4, s. 220–222.
7. SOOD, S., MUKHERJEE, A., BALA, M., et al. A pilot study for diagnosis of genital *Chlamydia trachomatis* infections by polymerase chain reaction among symptomatic Indian women. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2012, 78, No. 4, p. 443–447. doi: 10.4103/0378-6323.98074.
8. MATOUŠKOVÁ, M., HANUŠ, M. *Chlamydia trachomatis, postrach urologické ambulance?* Urolog pro Praxi, 2009, 10, č. 2.
9. DREGER, NM., DEGENER, S., AHMAD-NEJAD, P., et al. *Urosepsis — Etiology, Diagnosis, and Treatment*. *Deutsches Ärzteblatt International*, 2015, 112, No. 49, p. 837–848. doi:10.3238/arztebl.2015.0837.
10. DELLINGER, RP., LEVY, MM., RHODES, A., et al. *Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012*. *Crit Care Med*, 2013, 1, p. 580–637.
11. WEISMULLER, K., BAUER, M., HOFER, S., WEIGAND, MA. *The neuroendocrine axis and the pathophysiology of sepsis*. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2010, 45, p. 574–578.
12. JOHN, CD., BUCKINGHAM, JC. *Cytokines: regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis*. *Curr Opin Pharmacol*, 2013, 3, p. 78–84.
13. DELLINGER, RP., LEVY, MM., RHODES, A., et al. *Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012*. *Intensive Care Med*, 2013, 39, p. 165–228.
14. DELLINGER, RP., LEVY, MM., RHODES, A., et al. *Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012*. *Crit. Care Med*, 2013, 41, p. 580–637.
15. BAROCHIA, A., SOLOMON, S., CUI, X., et al. *Eritoran tetrasodium (E5564) treatment for sepsis: review of preclinical and clinical studies*. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2011, 7, p. 479–494.
16. GRETCHEN, D. *Prostatitis – diagnosis and treatment*. *Australian Family Physician*, 2013, 42, No. 4.

e-mail: lucie.studnicna@vfn.cz

Imunoterapie recidivujících uroinfekcí

MUDr. Yvona Pichlíková

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Urologická klinika

SOUHRN

Infekce močových cest jsou po respiračních infektech druhou nejčastější infekční chorobou, zvláště u žen. Pokud se vyskytnou třikrát a vícekrát za rok, klasifikujeme je jako recidivující. Tyto infekce výrazně zhoršují kvalitu života pacientů. Antibiotická léčba a režimová opatření mají své omezené možnosti. Další ověřenou a účinnou metodou v léčbě recidivujících močových infekcí je imunostimulační terapie.

KLÍČOVÁ SLOVA

autovakcína • bakteriální lyzát • slizniční imunitní systém • imunomodulátor

SUMMARY

Pichlíková, Y. Immunotherapy of recurrent urinary tract infections

Urinary tract infections are the second leading type of infections after respiratory infections affecting particularly women. If they occur three and more times we classify them as recurrent. These infections significantly worsen the quality of life of patients. Antibiotic therapy and regimen measures have limited options. Other proven and effective method for the treatment of recurrent urinary infections is the immunostimulatory therapy.

KEY WORDS

autovaccine • bacterial lysate • mucosal immune system • immunomodulator

Nejčastějším patogenem u 80–90 % uroinfekcí je *Escherichia coli*. Stále častějším problémem urologických pracovišť a jejich pacientů jsou uroinfekce vyvolané gramnegativní bakterií *Proteus (P.) vulgaris* nebo *P. mirabilis*, *Klebsiella (K.) pneumoniae* a *K. oxytoca*, *Pseudomonas aeruginosa* a *Morganella morgani*. Z grampozitivních bakterií se vyskytují *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* a *Streptococcus agalactiae*. Špatná antibiotická politika vedla v posledním desetiletí k nárůstu multirezistentních infekcí. Mykotické uroinfekce, způsobené nejčastěji *Candida albicans*, bývají málo časté. Vyskytují se především u oslabených imunosuprimovaných pacientů. Problémem bývá kontaminace moči vaginálním fluorem u pacientek s mykotickou vulvitidou, ale kultivace cévkované moči bývá negativní. U mužů je obdobným problémem mykotická balanopostitida, někdy navíc komplikovaná fimózou. Dále odběr moči z kontaminovaných starých katétrů (permanentní katétr, epicystostomie, nefrostomie, stent) prokáže přítomnost mykotické infekce z biofilmu. Prevencí chybných odběrů je odběr moči jednorázovou cévkou a po výměně derivačních katétrů.

Baktérie se běžně vyskytují kolem konečníku a v introitu ženy, odkud se 7–8 mm širokou a 3–4 cm krátkou močovou trubicí snadno ascendentně dostanou do močového měchýře a ureterem do

ledviny. To je hlavní příčina, proč se močové infekce mnohem častěji vyskytují u žen. Vysvětluje to i patogenezi postkoitální cystitidy. U mužů jsou tenčí, delší (20 cm) a několikrát zakřivená uretra a produkce prostatického sekretu důvodem výrazně nižšího výskytu uroinfekcí u mladších mužů. Problémem v tomto věku bývají močové infekce způsobené sexuálně přenosnými infekcemi (*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Neisseria gonorrhoeae*). Pouze u novorozenců chlapců je pětikrát vyšší výskyt uroinfekcí než u děvčátek vzhledem k vyššímu výskytu vrozených vývojových vad močového traktu. Kolem páté dekády u mužů s rozvojem subvezikálních obstrukčních uropatií je větší postmikční reziduum příčinou nárůstu uroinfekcí.

Močové infekce dělíme podle přítomnosti predisponujících faktorů na komplikované a nekomplikované, což má velký význam pro další diagnostiku a terapii. Podle anatomické lokalizace dělíme uroinfekce a infekce mužského pohlavního systému na cystitidu, uretritidu, pyelonefritidu, abscesy ledviny, prostatitidu, orchiepididymitidu a balanopostitidu.

Pokud se u pacienta vyskytne močová infekce třikrát a vícekrát za rok, klasifikujeme tyto uroinfekce jako recidivující. Recidivující infekce močových cest (RIMC) bývají často provázeny gynekologickými bakteriálními i mykotickými infekcemi, které mohou být komplikací antibiotické terapie, ale mohou být i primární. Proto jsme často nuceni řešit současně a komplexně urogynekologické infekce.

U RIMC horních, ale i dolních jsme povinni při vyšetření provést odběr moči na kultivaci po vyšetření zevního genitálu ze středního proudu moči po dezinfekci okolí uretry u dobře instruovaného pacienta, u indikovaných pacientů z cévkované moči. Cévkovanou moč odebíráme u špatně mobilních, obézních žen, u žen s fluorem v introitu a u pacientů s balanopostitidou a současnou fimózou. Výtěr z uretry a moč z prvního proudu moči na kultivaci odebíráme u akutní uretritidy, epididymitidy, orchiepididymitidy a prostatitidy.

Základem terapie symptomatických močových infekcí je léčba antibiotická (ATB). Ta není indikovaná u většiny pacientů s asymptomatickou uroinfekcí. Výjimkou jsou gravidní ženy a pacienti před plánovanými operačními intervencemi, především urologickými, ortopedickými a kardiochirurgickými. Nasazenou empirickou léčbu musíme upravit cíleně podle antibiogramu a citlivosti na antibiotika. Dávky antibiotik musí být dostatečně vysoké s ohledem na přibývajícím obezitu mezi našimi pacienty. Délka by naopak měla být co nejkratší, ale dostatečně dlouhá s ohledem na anatomickou lokalizaci infekce a komplikovanost infekce. U recidivujících infekcí nevolíme krátkodobé třídní režimy. Pokud to možnosti pracoviště umožňují, je s výhodou konzultovat terapii antibiotiky s oddělením klinické mikrobiologie a antibiotickým střediskem, které má přesné informace o lokálním výskytu patogenů a stavu rezistence u jednotlivých patogenů. Měli bychom se vyvarovat nadužívání fluorochinolonů, které bývají podávány nevhodně

u pacientů s akutní cystitidou, kde je vhodnější chemoterapeutikum, třeba nitrofurantoin nebo kotrimoxazol, navíc v neodůvodnitelném prodlouženém režimu až 10 dnů. Tato špatná antibiotická politika výrazně napomohla k vysoké až alarmující rezistenci k fluorochinolonům, která např. na Urologické klinice VFN v Praze v roce 2012 u *Pseudomonas aeruginosa* dosáhla až 55 %, u *Klebsielly* 48 % a u *E. coli* v roce 2014 24 % (Obr.). Spolupráce urologů a mikrobiologů vedla ke zlepšení antibiotické politiky a poklesu rezistence k fluorochinolonům (r. 2015 *Pseudomonas aeruginosa* 32 %, *Klebsiella* sp. 38 %, *E. coli* 15 %).

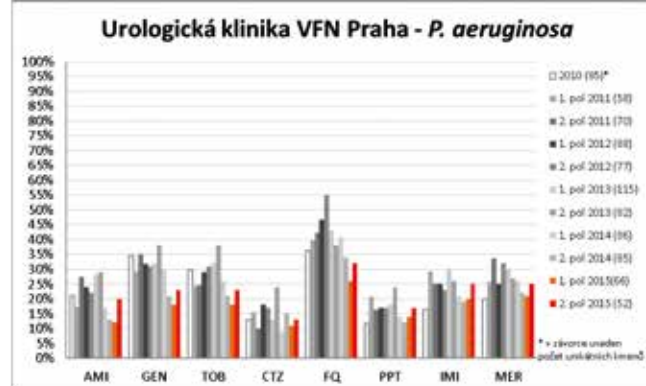
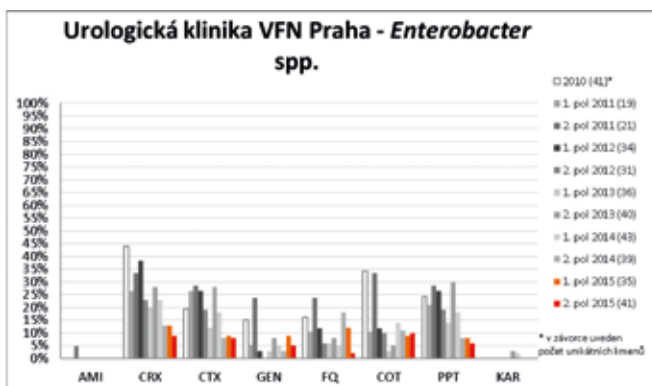
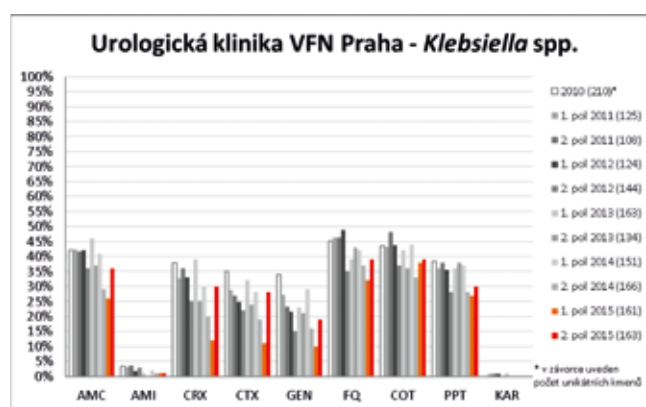
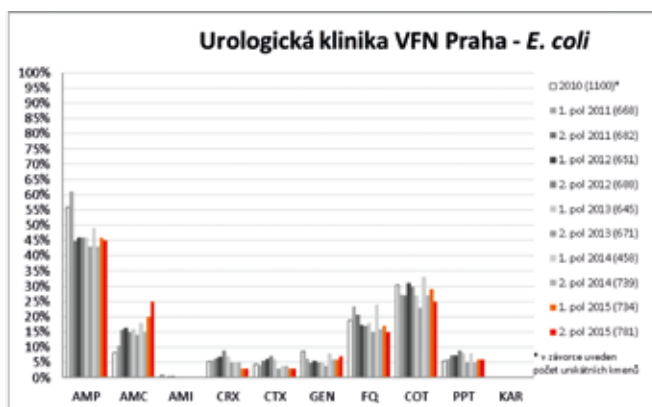
U pacientů s RIMC podáváme profylakticky antimikrobiální přípravky v subinhibičních dávkách na noc nebo po pohlavním styku podle citlivosti na poslední opakující se patogen s cílem potlačit časté relapsy infekcí. Pokud byl patogen rezistentní např. k nitrofurantoinu, nemůžeme nitrofurantoin využít pro další zajišťovací antibiotickou terapii. V poslední době přibývá pacientů, u nichž není již možno použít žádné perorální antibiotikum pro zajišťovací terapii.

Narůstající počet bakteriálních multirezistentních kmenů k běžně užívaným antibiotikům nás nutí antibiotickou politiku zlepšovat, ale i vyhledávat jiné možnosti léčby.

Samozřejmostí jsou režimová opatření, jako je dostatečný příjem tekutin 2–3 l nejlépe nesycené vody s citrónem, upravující pH moče. Dále pacienty poučíme o nutnosti pravidelnosti močení a nepředržování mikce, vymočení před spánkem a postkoitálně. Také léčba recidivujících gynekologických infekcí a sexuálně přenosných infekcí (STD) pacientů a jejich partnerů

patří do komplexního řešení RIMC. Lze doporučit i preventivní užívání některých fytopreparátů, jako jsou extrakty z brusinek a lichořeřišnice větší, nebo podávání probiotik s mléčnými bakteriemi vaginálně nebo perorálně ke zlepšení mikroflóry. Můžeme využít i zakysané mléčné výrobky s obsahem živých mléčných bakterií. Aby použití přípravků s probiotiky bylo dostatečně efektivní, měli by být pacienti poučeni o nutnosti suplementace vlákninou – jako prebiotika – v potravě. Brusinkové extrakty snižují fragilitu kapilár a zabraňují přilnutí patogenů *E. coli* na sliznici. Zabraňují vniknutí bakterií i toxinů do urotelií. Ve vzniku IMC hraje významnou roli schopnost adherence bakterie k uroepitelu močových cest. *E. coli* mají tzv. fimbrie, které jim tuto adherenci umožňují. Na vrcholu fimbrie je glykoprotein, který se váže s monosacharidem D-manózou. Podáme-li ji v nadbytku, v moči vyváže fimbrie bakterií *E. coli*, mikroby ztrácejí schopnost adherence a jsou močí vyloučeny. Další přírodní látkou využívanou v prevenci recidivujících IMC je benzylizothiokyanát, má antibakteriální účinky, působí proti streptokokům, stafylokokům, *E. coli*, ale i proti *Proteus vulgaris*. Je s dalšími obsahovými látkami přítomen v lichořeřišnici větší.⁽¹⁾ U žen s terminálními stranguriemi a dysuriemi u atrofické vulvitidy lze podat po poradě s gynekologem lokálně estrogény. Další terapeutickou možností kromě režimových opatření, léčby antibiotiky, fytopreparáty, pre- a probiotiky je využití imunostimulace.

Před zahájením imunomodulační terapie je vhodné zvážit u pacientů s komplikovanou uroinfekcí nejprve imunologické vyšetření. Cílem tohoto vyšetření je vyloučit imunologickou



Obr. Rezistence na Urologické klinice VFN

AMP – ampicilin, AMC – amoxicilin, AMI – amikacin, CRX – cefuroxim, CTX – cefotaxim, GEN – gentamicin, FQ – fluorochinolon, COT – kotrimoxazol, PPT – piperacilin, KAR – karbapenem, TOB – tobramicin, CTZ – ceftazidim, IMI – imipenem, MER – meropenem

Grafy převzaty se souhlasem prim. MUDr. Václavy Adámkové, Klinická mikrobiologie a ATB centrum, Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze.

příčinu nedostatečné obrany proti působícím mikrobiálním podnětům, protože nejčastějším projevem imunodeficiency bývají právě recidivující infekce a nedostatečná odpověď na adekvátně zvolenou a nasazenou antibiotickou terapii. Nejčastěji se může u dospělých pacientů jednat o sekundární imunodeficienci, z primárních imunodeficiencí o běžnou variabilní imunodeficienci (CVID – common variable immunodeficiency). Sekundární imunodeficiency jsou nejčastěji u pacientů s malnutricí, metabolickými chorobami, renálním onemocněním, endokrinopatiemi (diabetes mellitus, autoimunitní tyreoiditida). Nejčastějším typem imunodeficiency je v oblasti humorální imunity je deficit protilátky IgA, která se dostává do sekretů a na sliznice. Snížení koncentrace imunoglobulinu IgA má za následek zhoršení odpovědi na mikrobiální podněty především na úrovni ochrany sliznic, a to jak v respiračním, tak i v urogenitálním traktu. Při poklesu ostatních izotypů imunoglobulinů (IgM, IgG) může pak být výsledkem navíc i zhoršená opsonizace bakterií, omezená baktericidní funkce komplementového systému při jeho snížené aktivaci. Snížení zastoupení buněčných složek je příčinou porušené regulační funkce a dalších efektorových funkcí imunity. Recidivující infekce ale mohou být problémem i pacientů s autoimunitním onemocněním. Příkladem jsou pacienti s roztroušenou sklerózou, u kterých se při rozvoji zánětu uplatňují jak dysfunkce imunitního systému, tak i časté močové reziduum.

Při zjištění dysfunkce imunitního systému je indikováno použití imunointervenční terapie. Při zjištění protilátkové imunodeficiency je u některých typů primární imunodeficiency za současné přítomnosti klinických projevů indikována substituční terapie. Tato léčba představuje podávání intravenózních a subkutánních imunoglobulinů IgG. Terapie je indikována u pacientů s primární běžnou variabilní imunodeficiencí a klinickými projevy recidivujících močových infekcí. Při snížení protiinfekční rezistence sliznic a nedostatečné koncentraci imunoglobulinu izotypu IgA není ale možné tuto protilátku substituovat. Podání imunoglobulinu IgA i ve stopovém množství by mohlo vést až k anafylaktické reakci, jejíž vznik souvisí s možnou tvorbou autoprotilátek proti IgA daného pacienta. Nedostatečné zastoupení imunoglobulinu A a zhoršení funkce slizničního imunitního systému (SIS) se snažíme ovlivnit podáním bakteriálních lyzátů. V případě sekundární imunodeficiency je nutná terapie základního onemocnění, které vedlo k poklesu hladin protilátek.⁽²⁾

Imunitní systém zdravého člověka je udržován složitou vnitřní autoregulací ve stavu dynamické homeostázy. Pokud lékař při laboratorních vyšetřeních zjistí odchylky imunologických parametrů od normy, ještě jej to neopravňuje k zahájení terapeutického zásahu do organismu pacienta. K zahájení imunoterapie se lékař rozhoduje individuálně podle klinického stavu pacienta s vědomím, že svým konáním může ovlivnit i soužití mikroorganismů symbiontů s makroorganismem pacienta. Imunomodulací nazýváme terapeutické postupy ovlivňující imunitní reakce ve smyslu imunostimulace. Při podávání bakteriálních imunomodulátorů využíváme cíleně SIS.

Sliznice a kůže tvoří bariéru mezi vnitřním a vnějším prostředím, jsou první možnou branou vstupu patogenního mikroorganismu do těla člověka. Kůže s povrchem 1,5 m² a sliznice se svými 400 m² jsou také první linií ochrany lidského organismu při kontaktu s patogenem. Důležitý je jejich neporušený povrch. Tenká ochranná vrstva hlenu na povrchu dýchacích cest zachycuje patogeny a částičky nečistot z vdechovaného vzduchu a ty jsou poté vypuzovány řasinkami ven z dýchacích cest. Hlen,

Tab. 1 MALT – lymfoidní tkáň asociovaná se sliznicí (mucosal-associated lymphoid tissue)

MALT – lymfoidní tkáň (LT) asociovaná se sliznicí (mucosal-associated lymphoid tissue) se skládá z podsystémů:
1. GALT – LT asociovaná se střevem (gut-associated lymphoid tissue)
2. BALT – LT asociovaná se sliznicemi bronchů (bronchial-associated lymphoid tissue)
3. NALT – LT asociovaná s nosními sliznicemi (nasal-associated lymphoid tissue)
4. ostatní LT asociovaná s prsní žlázou, slinnými žlázami, s tonzily, s vnitřním uchem a se sliznicemi urogenitálního traktu

v trávicím traktu chrání sliznice před natrávením a ve vagíně usnadňují pohlavní styk a chrání před mikrotraumatizací, též obsahuje imunoglobuliny a antiseptické enzymy, jako např. lysozym. K dalším obecným neimunitním obranným mechanismům proti infekcím patří i tvorba slz s obsahem antibakteriálních látek, jako jsou enzym lysozym, betalysin, bílkovina laktoferin, imunoglobuliny A a G, a tvorba slin s trávicími enzymy amylázou a lipázou. Baktérie v potravě zahubí kyselina chlorovodíková v trávicím traktu. V močovém traktu je nezbytný plynulý odtok moči a kyselé pH moči. I přirozená mikroflóra brání pomnožení patogenů soutěžením o povrchové receptory a nutriční zdroje.

Sliznice jsou sídlem periferního imunitního systému, tedy místem, kde se nachází lymfoidní tkáň (LT) asociovaná se sliznicí (anglicky MALT – mucosal-associated lymphoid tissue), která se skládá z několika podsystémů (Tab. 1). LT asociovaná se střevem se nazývá GALT (angl. gut-associated lymphoid tissue), LT asociovaná se sliznicemi bronchů BALT (angl. bronchial-associated lymphoid tissue), LT asociovaná s nosními sliznicemi NALT (angl. nasal-associated lymphoid tissue) a v neposlední řadě pro urology ostatní LT asociovaná s prsní žlázou, slinnými žlázami, s tonzily, s vnitřním uchem a se sliznicemi urogenitálního traktu.

Imunokompetentní buňky (T- a B-lymfocyty, makrofágy, neutrofilové, žírné buňky) jsou uloženy intraepiteliálně i v lamina propria mucosae difúzně nebo organizované do lymfoidních folikulů, do Peyerových plaků tenkého střeva, do apendixu, do patrové nebo nosní mandle.

Jak funguje tento společný slizniční imunitní systém? Při imunostimulaci organismu pacienta využíváme toho, že imunitní odpověď indukovaná ve sliznici kterékoliv indukční oblasti, nejčastěji trávicího traktu, je následně rozšířena na slizniční kompartmenty dalších SIS, což umožňuje terapeutické využití různých forem bakteriálních lyzátů a autovakcín s antigenní strukturou.

Antigen imunomodulátoru po styku se sliznicí jednoho systému, např. trávicího traktu, je zachycen endocytózou a transportován skrz epitel do lymfatické tkáně tzv. M-buňkami (angl. microfold cells – buňky s krátkými nebo zcela chybějícími mikrokly) střevního epitelu. Po jeho zpracování v GALT buňkami prezentujícími antigen (angl. antigen presenting cells APC), jako jsou makrofágy, lymfocyty a dendritické buňky, se stimuluje buněčná imunita aktivací specifických klonů B- a T-lymfocytů. Tyto se přemění na paměťové a efektorové buňky. Fagocytující makrofágy a dendritické buňky rozpoznají cizorodé agens, pochlí ho, rozloží na fragmenty a ty se naváží na povrchu fagocytu za vzniku hlavního histokompatibilního systému a jsou prezentovány T-lymfocytům. Pomocné CD+4 T-lymfocyty po aktivaci produkují cytokiny jako interleukin (IL)

Tab. 2 Dělení imunomodulátorů

1. vakcinace: tradiční vakcíny – živé atenuované, klasické inaktivované autovakcíny, stock vakcíny, kombinované vakcíny bakteriální suspenze a lyzáty moderní DNA vakcíny (vektorové vakcíny)
2. stimulátory buněčné imunity (Isoprinosine)
3. látky získané z bezobratlých (Propolis)
4. látky získané z rostlin (Echinacea)
5. enzymoterapie (Wobenzym, Phlogenzym)
6. polynukleotidy
7. jiné látky (vitamin A, B ₁₂ , C, D, E, koenzym Q10, beta-karoten)

IL-2, IL-4 a IL-10, které vedou k přeměně B-lymfocytů na efektorové B-buňky neboli plazmatické buňky a ty produkují slizniční imunoglobuliny A (SIg A), secernované na povrch sliznic.⁽³⁾

Tyto aktivované lymfocyty jsou transportovány lymfatickými cestami přes spádové lymfatické uzliny a přes ductus thoracicus do krevní cirkulace. Aktivované paměťové lymfocyty cirkulující v krvi se pevně naváží svými naváděcími (homing) receptory na povrchu lymfocytární buněčné membrány na orgánově specifické adresiny na povrchu endotelií cév v některém dalším SIS např. v močovém traktu. Tato pevná vazba mezi receptorem lymfocytu a adresinem endotelie v cílové tkáni umožní diapédu aktivovaných lymfocytů cévní stěnou do efektorového místa cílového SIS. Takto je tedy informace o aktivaci jednoho vstupního SIS transportována do jiného cílového SIS, což nám výrazně rozšiřuje možnosti použití různých lékových forem a cest podání imunomodulátorů. Umožňuje to např. perorální podání bakteriálních nebo kvasinkových lyzátů či autovakcín ve formě tablet nebo kapek při imunoterapii močových infekcí, aniž bychom museli provádět instilaci terapeutik intravezikálně, což by bylo velmi nekomfortní pro pacienta a prakticky, při délce terapie, technicky neproveditelné.

Imunomodulátory dělíme na vakcíny, kam řadíme tradiční živé atenuované nebo klasické inaktivované vakcíny, moderní DNA tzv. vektorové vakcíny a dále autovakcíny, bakteriální suspenze a lyzáty (Tab. 2). Druhou skupinou jsou stimulátory buněčné imunity (isoprinosin). Třetí a čtvrtou skupinu tvoří látky získané z bezobratlých, jako např. propolis, a látky získané z rostlin, jako např. Echinacea. Do páté skupiny enzymoterapie patří léčivé přípravky Wobenzym® a Phlogenzym®. Šestou skupinou jsou polynukleotidy a poslední sedmou skupinu jiných látek tvoří vitamíny A, B₁₂, C, D, E, koenzym Q10 a beta-karoten.

V léčbě recidivujících močových infekcí používáme hromadně vyráběné bakteriální lyzáty a individuálně vyráběné autovakcíny. Autovakcína se na rozdíl od jiných očkovacích látek neaplikuje k ochraně před – v budoucnosti eventuálně vzniklou – infekcí, nýbrž k léčbě již existující infekce, způsobené konkrétním patogenem. Prostřednictvím autovakcíny pozitivně stimulujeme pacientův imunitní systém proti patogenům. Autovakcína je individuálně připravená pro konkrétního pacienta, je vyrobena z biologického materiálu tohoto pacienta a následně je mu aplikována. Vyznačuje se tedy vysokou specificitou ve vztahu k makroorganismu pacienta, k patogenu, k času odběru a ve vztahu ke stadiu onemocnění v době odběru biologického materiálu i k době aplikace autovakcíny pacientovi.

Léčba autovakcínou je bezpečný medicínský postup existující a používaný 114 let. Již v roce 1902 byla poprvé britským bakteriologem, imunologem a profesorem patologie sirem Almrothem Edwardem Wrightem použita k léčbě pacienta s chronickou furunkulózou inaktivovaná kultura stafylokoků, izolovaná od téhož pacienta z kožního ložiska.

Kromě autovakcín se osvědčily v dalších letech 20. století i zásobní tzv. „stock-vakcíny“ ze zásobních (angl. stock) kmenů, získaných od jiného pacienta, než kterému byly později aplikovány. Tyto vakcíny byly použity úspěšně pro léčení jiných pacientů s obdobným onemocněním způsobeným stejným patogenem. Zásobní kmeny se používaly buď samostatně, nebo se přidávaly do autovakcín, stejně jako dnes. V padesátých letech s nástupem éry antibiotik a chemoterapeutik dočasně autovakcíny ustoupily do pozadí, ale časem se ukázalo, že i tyto léky mají své meze. Terapeutickým problémem se staly především bakteriální infekce s chronickým průběhem nebo se opakovanými recidivami.⁽⁴⁾

Léčbu antibiotiky komplikoval a komplikuje i dnes stále více vznik rezistentní kmenů. Problémem je i nárůst alergií pacientů na antibiotika a chemoterapeutika. Návrat k autovakcínám a stock vakcínám v 70. letech 20. století opět přibrzdila výroba hromadně vyráběných imunomodulátorů. Přesto i dnes si vakcíny uchovávají své nezastupitelné místo v léčbě recidivujících infekcí, i když názory lékařů jsou nejednotné a mikrobiologických pracovišť, která je připravují, výrazně ubývá.

Odběr biologického materiálu se provádí stejným způsobem jako klasický odběr materiálu na kultivační vyšetření. Nejčastěji odebíráme vzorek moči do sterilní zkumavky (spontánně vymočená moč středním proudem, první porce moči, cévkovaná moč, moč z nového permanentního katétru, epicystostomie, nefrostomie) dále můžeme použít stěr na transportní půdy z uretry, prostatický sekret, výtěr z hrdla děložního a pochvy, stěr z píštěle, hnis z abscesu odebraný do sterilní zkumavky, injekční stříkačky nebo stěr dle diagnózy, množství materiálu a místa odběru. Tento biologický materiál musí v době odběru obsahovat patogenní mikroorganismy nebo jejich antigenní části, vyvolávající imunitní odpověď. Odběr materiálu provádíme ve fázi akutních symptomů infekce na začátku další recidivy infekce před nasazením ATB terapie nebo při trvající pozitivní kultivaci u chronického onemocnění na ATB terapii nereagující. V době odběru nesmí pacient užívat antibiotika minimálně 4–6 týdnů, a to ani pro jiná onemocnění, nesouvisející s léčenou infekcí. K odběru se používají tampón, sterilní zkumavka, injekční stříkačka zapíchnutá do sterilní gumové zátky nebo stětička se standardním pomnožovacím transportním médiem.

Každý odebraný biologický materiál musí mít správně vyplněnou průvodku. Jedná se o běžnou žádanku na kultivační vyšetření materiálu, kde kromě běžných údajů vyznačíme žádost o zachování kmene pro výrobu autovakcíny a požadovaný typ autovakcíny.

V mikrobiologické laboratoři jsou následně připraveny směsi mikrobiálních antigenních komplexů z těchto autologních kmenů nebo mohou být použity i zásobní kmeny. Obojí však musí být opakovaným vyvolavatelem chronické nebo recidivující infekce. Stock-vakcíny jsou vyráběny z epidemiologicky aktuálních kmenů a mohou být použity samostatně nebo v kombinaci s autologními kmeny. Vykultivované mikroorganismy se šetrně v laboratoři usmrtí teplem nebo chemicky. Testem sterility se opakovaně testuje absence živých mikroorganismů. Testem identity se kontroluje čistota vakcíny na izolovaný kmen. Laboratoř připraví autovakcínou do 4–6 lahvíček se zvyšující se koncentrací patogenu do 4–6 týdnů. Autovakcína je opatřena průvodním protokolem (jméno pacienta, rodné číslo, diagnóza, typ vakcíny, složení, ředění, indikující lékař, datum výroby a expirace, adresa výrobce, způsob uchovávání, kontraindikace, nežádoucí účinky) a individuálním návodem pro použití. Složení autovakcíny, ředění, dávkovací schéma a způsob ap-

likace stanoví v ideálním případě mikrobiolog v součinnosti s ošetřujícím urologem s ohledem na klinický stav pacienta. Nejčastější indikací k terapii autovakcínou v urologii jsou chronické a recidivující bakteriální a kvasinkové urogenetické infekce. Nejedná se o vhodnou léčbu sporadicky probíhajících infekcí. Naopak je velmi vhodnou alternativou léčby u infekcí špatně reagujících na antibiotika a antimykotika. Autovakcíny dělíme na bakteriální, kvasinkové nebo kombinované bakteriální a kvasinkové. Nejčastějšími patogeny pro přípravu autovakcín pro léčbu uroinfekcí je *Escherichia (E) coli*, *Enterococcus faecalis* a v poslední době *Proteus mirabilis* a *Klebsiella* sp. Nejčastějšími patogeny gynekologických infekcí jsou *Candida albicans*, *Streptococcus agalactiae*, *E. coli*, *Enterococcus faecalis*, méně časté *Candida krusei*, *Candida glabrata* a *Saccharomyces cerevisiae*. Autovakcíny aktivují imunitní systém proti konkrétnímu původci onemocnění, ale nelikvidují přirozenou mikroflóru makroorganismu.

Autovakcíny je možno podávat dospělým a dětem starším tří let. Nejčastější formou aplikace (až 80 %) je v současné době transukózní perorální, méně nazální podání. Od dříve používané subkutánní injekční formy se postupně ustupuje pro vyšší výskyt nežádoucích účinků, které u perorální autovakcíny prakticky nebyly pozorovány. Další výhodou je její možnost aplikace v domácím prostředí nebo kdekoli mimo zdravotnické zařízení bez nutnosti aplikace zdravotníkem. Po hygieně dutiny ústní podáváme bakteriální autovakcínu ve formě kapek na sliznici dutiny ústní pod jazyk ob den ráno 30 minut před jídlem, v postupně se zvyšující koncentraci z označených lahviček podle návodu. Kvasinkové autovakcíny se podávají ob dva dny s pětidenní přestávkou mezi lahvičkami. Datum podání a velikost dávky pacient zaznamenává. Během užívání autovakcíny je vhodné průběžné monitorování klinického stavu pacienta. V průběhu terapie je možné dávkování upravit nebo terapii prodloužit udržovací kúrou s podáváním jedenkrát týdně 2–3 měsíce. Nutností je spolupracující pacient, který dodržuje doporučené dávkování s velkou přesností na dávku a časové schéma podle rozpisu.

Injekční subkutánní aplikace vyžadovala aplikaci zdravotní sestrou pod dohledem lékaře v ambulantním zdravotnickém zařízení dvakrát až třikrát týdně v délce tří, často až šesti měsíců. Bylo nutné měnit místo vpichu. Objem a koncentrace autovakcíny se také postupně navyšovaly podle návodu z označených lahviček a zaznamenávaly se dávka, datum podání a nežádoucí účinky (NÚ) po aplikaci. Při NÚ lékař modifikoval dávku a interval mezi dávkami podle snášenlivosti. Další dávka se podala až po odeznění nežádoucí reakce, a to vždy ve slabší koncentraci či delším intervalu. To vedlo často k výraznému prodloužení délky celé léčby i o několik měsíců. Ošetřující lékař měl možnost si v laboratoři vyžádat dodatečné snížení koncentrace doředěním. Po injekční subkutánní aplikaci se vyskytovaly lokální nežádoucí reakce jako erytém, edém, krátkodobé pálení, svědění v místě vpichu či bolestivost v okolí vpichu. Celkově se objevovaly únava, malátnost, nauzea, cefalea, přechodné zvýšení tělesné teploty či alergická odpověď. Za fokální reakci je považováno přechodné zhoršení symptomů infekce, což můžeme pozorovat i po perorální aplikaci a nehodnotíme tuto reakci jako negativní, ale jako žádanou aktivaci imunitního systému.

Slizniční odpověď po aplikaci autovakcíny nastupuje řádově v hodinách, ale celkový klinický efekt léčby lze hodnotit nejdříve za 3–6 měsíců. Po terapii autovakcínou se výrazně snižuje počet atak recidiv infekcí, zkracuje se jejich průběh a zmírňují se symptomy. Celkově se zlepšuje klinický stav pacienta a často dochází i k úplnému vymizení recidiv na několik let, což vede

k žádoucímu snížení spotřeby antibiotik a probiotik, jako jsou Hylac Forte, Lactobacillus, Fermalac atd. Terapie má minimum nežádoucích účinků a je velmi dobře snášena i malými dětmi. Pozorujeme tendenci k normalizaci hodnot imunoglobulinů, poklesu cirkulujících imunokomplexů (CIK), NK buněk a k přechodnému zvýšení fagocytózy. Výrazný nebo trvalý vliv na buněčnou imunitu nebyl pozorován.

Nebyly zatím stanoveny standardní laboratorní testy, které by spolehlivě hodnotily efektivitu léčby autovakcínami, ale některé dotazníkové studie vyhodnotily subjektivní hodnocení účinnosti autovakcín pacienty velmi kladně. Výsledkem byla též dobrá snášenlivost léčby a malé množství NÚ. Dobrý efekt nemůžeme očekávat u starých polymorbidních pacientů, jejichž vyčerpaný imunitní systém není schopen na tuto terapii zareagovat.

Podávání autovakcíny je kontraindikováno při současném podávání imunopresiv a při závažných poruchách imunitního systému, při poruchách štítné žlázy a jiných endokrinopatiích, při těžkých hepatopatiích a nefropatiích, při neuropatiích, u autoimunitních onemocnění, při tuberkulóze, při maligních tumorech, hematologických onemocněních, v graviditě a u dětí mladších než jeden rok. Podávání je nutné dočasně přerušit při interkurentním horečnatém onemocnění a osm týdnů po preventivním očkování živou vakcínou. Autovakcíny je možné podávat pacientům s roztroušenou sklerózou po domluvě s ošetřujícím neurologem v upraveném aplikačním schématu stejně jako bakteriální lyzáty.

Autovakcíny uchováváme v chladu a temnu v chladničce při 4–8 °C. Nesmí zmraznout. Dbáme na zachování sterility obsahu lahvičky. Před podáním je nutno lahvičku protřepat a po upotřebení pevně utáhnout uzávěr. Neaplikujeme autovakcínu po ukončení expirační doby, která je 6–12 měsíců a je vyznačena v průvodním protokolu.

Terapie autovakcínou je plně hrazena zdravotními pojišťovkami. Perorální autovakcíny jsou hodnoceny 1691 bodem a stojí kolem 1200 korun, zásobní vakcíny 1214 bodů a cena je cca 800 korun. Je tedy nákladově výhodná jak pro naše zdravotnictví, tak pro samotného pacienta.

V klinické praxi jsou ještě častěji používány hromadně vyráběné bakteriální suspenze a lyzáty. Jsou využívány v léčbě recidivujících uroinfekcí a gynekologických infekcí nejen urology a gynekology, ale i praktickými lékaři a lékaři ostatních odborností. Stejně jako autovakcíny vedou k imunostimulaci pacienta proti danému patogenu, obsaženému v imunomodulátoru. Užívají se podle dávkovacího schématu doporučeného výrobcem, většinou jedenkrát denně nebo prvních deset dní v měsíci celkově tři měsíce a při nedostatečném, pouze částečném efektu můžeme u některých pacientů prodloužit terapii až na šest měsíců. Následuje minimálně šestiměsíční pauza a po ní některé studie doporučují booster dávku (udržující, posilující dávku) po dobu jednoho měsíce nebo tříměsíční dávku vždy deset prvních dnů v měsíci. Při aktivaci fokální reakce je možné doplnit imunoterapii léčbou antibiotiky. U lehčích akutních infekcí je možné imunomodulátor použít k terapii bez podání antibiotika minimálně deset dní. Je to i alternativa u pacientů, kteří se brání antibiotické terapii. Závažnější nežádoucí účinky při léčbě bakteriálními lyzáty nebyly zaznamenány.

Nejznámějším a nejpožívanějším bakteriálním imunomodulátorem je lyzáta *E. coli* Uro-Vaxom® 6 mg v jedné tobolce. Úhrada zdravotních pojišťoven činí 950 korun a doplatek pacienta přibližně 570 korun při tříměsíčním 90tobolkovém balení. Měsíční balení 30 tobolek stojí pacienta kolem 260 korun a úhrada pojišťovnou je 317 korun. Uro-Vaxom® je registrován jako léčivý

přípravek a podle údajů v SPC⁽⁵⁾ je určen pro dospělé a děti od čtyř let. Kontrolované klinické studie u těhotných a kojících žen nejsou k dispozici, kromě jedné malé studie u gravidních v 2. a 3. trimestru, ve které byl Uro-vaxom dobře snášen a novorozenci byli zdraví a měli normální skóre podle Apgarové. U žen v 1. trimestru nebyly provedeny žádné studie, ale studie na zvířatech neprokázaly škodlivé účinky přípravku na gravidní ženu, plod, porod a dítě postnatálně. Nebyla také provedena žádná studie u kojících matek, proto použití přípravku v graviditě a u kojících žen lze doporučit s opatrností po zvážení všech přínosů a rizik. Při užívání Uro-vaxomu[®] na počátku neplánované gravidity nejsou tudíž velké důvody k obavám. K zahájení terapie v průběhu gravidity nebo u kojící matky musí být závažné důvody. Uro-vaxom[®] neovlivňuje sedativně řidiče. Tobolky se podávají denně nejlépe ráno na lačno 30 minut před jídlem a pacient tobolku zapije sklenicí vody. Nežádoucí účinky Uro-vaxomu[®] jsou málo časté. Mohou se vyskytnout bolest břicha, hypersenzitivita, exantém, svědění, horečka u méně než 1/100–1000 pacientů, častěji se může dostavit cefalea, dyspepsie, nauzea a průjem u 1/10–100 pacientů. Interakce s jinými léčivými nebyly zaznamenány. Na rozdíl od autovakcín se přípravek uchovává při pokojové teplotě 15–25 °C. Uro-vaxom[®] je jako léčivý přípravek vázán na recept na rozdíl od ne zcela logicky volně prodejných potravinových doplňků NefroVaxin^{HP} a Urivac[®], stále častěji používaných v urologii.

Podle klasifikace FDA by Uro-Vaxom[®] mohl teoreticky spadat do kategorie B. Přípravky Urivac[®] a Nefrovaxin^{HP} jsou registrovány jako doplňky stravy a animální reprodukční studie pro ně nejsou dostupné. Klasifikace těchto doplňků by podle FDA mohla teoreticky spadat do kategorie C. Jejich případné užití v těhotenství je spíše spekulativní, protože uvažovaný imunomodulační účinek se obvykle projevuje až po delší době, a případné infekce močových cest lze s úspěchem léčit ověřenými antibiotiky.⁽⁶⁾ NefroVaxin^{HP} je bakteriálním lyzátem bakterií *Proteus mirabilis* 0,4 mg, *Klebsiella pneumoniae* 1,2 mg, *Escherichia coli* 1,2 mg, *Enterococcus faecalis* 0,8 mg, *Pseudomonas aeruginosa* 0,4 mg a *Propionibacterium acnes* 2,3 mg v tobolce. Užívá se prvních deset dní v měsíci tři měsíce stejně jako Urivac[®], který obsahuje stejný lyzáte. Je určen pro dospělé a děti od sedmi let. U mladších dětí, těhotných a kojících žen je doporučeno podání konzultovat s ošetřujícím lékařem. Skladuje se při pokojové teplotě 10–25 °C. Cena se pohybuje kolem 360–400 korun u obou doplňků.

Urivac je dílem pracovníků Ústavu mikrobiologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého a Urologické kliniky Fakultní nemocnice v Olomouci,⁽⁷⁾ kteří od 90. let 20. století pracovali na jejím vývoji. Není nutné zdůrazňovat, že tento přípravek nachází uplatnění u chronických a recidivujících infekcí, které jsou čím dál více zapříčiněny těmito bakteriemi, a to často multirezistentními.⁽⁸⁾

Z pohledu imunoterapie se jeví velmi zajímavou práce slovenských autorů Krčméryho a Hromce publikovaná v roce 2006,⁽⁹⁾ která porovnává pacienty na dlouhodobé antibiotické profylaxi v minimální dávce, kteří byli randomizováni do skupin se současným léčením Uro-Vaxomem[®] po dobu tří měsíců (20 pacientů) či Luivacem[®] po dobu 28 dní s booster dávkou ve 3. a 8. měsíci (26 pacientů). Luivac[®] jako perorální imunomodulátor obsahuje antigeny grampozitivních a gramnegativních bakterií (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus mitis*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* a *Branhamella catarrhalis*). Tento preparát je všeobecně znám v prevenci respiračních infekcí. Tito autoři ho však hodnotili v účinnosti na recidivy IMC (infekce močových cest). Průměrný

počet reinfekcí IMC po dobu 12měsíčního léčení a sledování poklesl ve skupině s Uro-Vaxomem[®] z 3,72 na 0,65 a ve skupině s Luivacem[®] ze 4,28 na 0,54 ($p < 0,0001$).⁽¹⁾ Což nabádá k použití Luivacu[®] v imunoterapii močových infekcí hlavně při infekci způsobené *Klebsiellou* nebo zlatým stafylokokem. Je vázán předpisem na recept jako Uro-Vaxom[®]. Je určen pro léčbu dospělých, mladistvých a dětí od tří let věku. V těhotenství by neměl být užíván pro nedostatek zkušeností u těhotných žen. Pokud však žena otěhotní při jeho užívání, není to důvod ke znepokojení. Při zjištění gravidity užívání imunomodulátoru přeruší. Přípravek je možno používat při kojení. Luivac[®] se užívá jedna tableta ráno nalačno bez rozkousání 30 minut před jídlem, zapije se malým množstvím vody, po dobu nejméně 28 dnů. Poté následuje měsíční přestávka a opět opakujeme kúru další čtyři týdny. Je možné při akutní recidivě současně předepsat antibiotika. Luivac[®] je také dobře snášen. Mohou se vyskytnout méně časté nežádoucí účinky jako exantém a dyspepsie a vzácné artralgie či trombocytopenie.

Uehlingova klinická studie v roce 2003⁽¹⁰⁾ se zabývala vaginální imunizací u pacientek s recidivujícími uroinfekcemi pomocí vaginálních čípků. Byly připraveny z patogenů *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus morgani*, *Enterococcus faecalis* a *Klebsiella pneumoniae*. U pacientek užívajících intermitentně čípky po dobu 14 týdnů byla zaznamenána redukce recidiv o 55 %, při užívání pouze dva týdny o 25 % a v placebo skupině se reinfekce objevila u 89 % pacientek. Nebyly přítomny žádné NŮ. Vaginální imunizace je bezpečná a účinná léčebná metoda pro pacientky s recidivujícími infekcemi močového a gynekologického traktu u žen sexuální aktivních především mezi 2. a 5. dekádu a teprve čeká na své využití.

Závěrem je možné shrnout, že recidivující močové infekce jsou velmi častým problémem u žen v každém věku a u starších mužů. Vyžadují opakovanou a finančně nákladnou ATB léčbu. Špatná ATB politika vede k rozvoji multirezistentních infekcí. Časté užívání antibiotik při léčbě akutních uroinfekcí a jejich dlouhodobé užívání při ATB profylaxi může mít kromě rozvoje multirezistence patogenů na antibiotika ještě další vedlejší účinky. Časté jsou lékové alergie nebo gastrointestinální intolerance antibiotik, u nitrofurantoinu nebo ko-amoxicilinu hepatotoxicita, u gentamicinu nefrotoxicita a ototoxicita atd. Proto použití imunoterapie ve formě bakteriálních lyzáte, autovakcín nebo zásobních vakcín je bezpečnou, levnou a účinnou alternativou k ATB terapii a především k profylaxi močových infekcí. Kromě běžně předepisovaného Uro-Vaxomu[®] bychom měli využívat i bakteriální lyzáty dalších bakterií, které se v poslední době stávají opravdovým problémem. Je důležité nezapomínat na možnost výroby autovakcín a stock vakcín, zvláště pak v perorální formě. Nebojme se autovakcín. Je to bezpečný, léty ověřený, levný a efektivní způsob léčby recidivujících uroinfekcí a gynekologických infekcí, které jsou zdrojem infekcí močových. Nebojme se jejich NŮ. U perorálních forem se prakticky nevyskytují. Nebojme se aplikace autovakcín. Naši dobře motivovaní pacienti terapii dobře zvládají a o léčbu autovakcínou mají velký zájem. Budou rádi, když jim tuto alternativu lékař nabídne, často po mnoha letech velmi časté ATB léčby uroinfekcí. Indikací k imunoterapii je každá recidivující uroinfekce, která se vyskytla třikrát v posledním roce a byla způsobena stejným patogenem, pokud nemá pacient žádnou z kontraindikací a jeho imunitní systém je schopen pozitivně odpovědět na tuto léčbu. Imunoterapie je vhodná pro ženy, muže i pro děti od tří let věku. Horní věková hranice není určena a je závislá na individuálním stavu imunitního systému

každého pacienta a na jeho komorbiditách. Využívejme i nové formy imunoterapie, jako je vaginální imunizace. Spolupráce ošetřujících lékařů a mikrobiologů má ještě jistě velké rezervy a čeká na zlepšení.

Prohlášení: autorka v souvislosti s tématem práce nemá střet zájmů.

Literatura

1. **LYEROVÁ, L., GREGOROVÁ, J.** Možnosti prevence recidivujících infekcí močových cest v praxi. *Praktické lékařství*, 2011, 7, č. 2, s. 68–70.
2. **PETANOVÁ, J.** Imunostimulační léčba v urologii. *Urolog praxi*, 2013, 14, č. 3, s. 100–103.
3. <http://www.imunologie.cz/imunomodulacni-lecba.html>
4. **HÁNOVÁ, I.** Imunostimulace pomocí autovakcín. *Medicina*, 1998.
5. <http://www.farmaceutika.info/uro-vaxom#spc>.

6. **MACEK, P.** Infekce urogenitálního traktu v těhotenství a při kojení. *Urolog pro Praxi*, 2010, 11, s. 70–74.

7. **KOUKALOVÁ, D., KROČOVÁ, Z., VÍTEK, P., et al.** Imunostimulační aktivita vakcín pro léčbu recidivujících uroinfekcí. I. Bratislavské listy, 1999, 100, s. 215–217.

8. **LYEROVÁ, L., TEPLAN, V.** Role imunoterapie v profylaxi recidivujících infekcí močových cest. *Urolog pro Praxi*, 2010, 11, s. 64–68.

9. **KRČMÉRY, S., HROMEC, J.** Dlhodobá chemoprofylaxia a imunoterapia v prevencii recidivujících uroinfekcí i žien. *Via pract*, 2006, 3, č. 4, s. 190–193.

10. **UEHLING, DT., HOPKINS, WJ., ELKAHWAJI, JE., et al.** Phase 2 clinical trial of vaginal mucosal vaccine for urinary tract infections. *J Urol*, 2003, 170, No. 3, p. 867–869.

e-mail: yvona.pichlikova@vfn.cz

Dysfunkce dolních cest močových – možnosti diagnostiky a léčby

MUDr. Roman Sobotka, FEBU

Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Urologická klinika

SOUHRN

Prevalence symptomů dolních cest močových (LUTS) je v populaci velmi častá, mikční symptomy po 50. roce věku u mužů stoupají, prevalence hyperaktivního měchýře (OAB) je častější u žen a také narůstá s věkem. Epidemiologicky je četnost výskytu OAB vyšší než například prevalence diabetes mellitus. Navíc zejména u mužů se mohou jednotlivé příznaky LUTS kombinovat. V některých státech Evropské unie jako např. ve Španělsku nebo Velké Británii je diagnostika a léčba LUTS plně prováděna lékaři primární péče, u nás je preskripce většiny léků preskripčně omezena na specializaci urologie, což přináší výhodu v možnostech lepší diferenciální diagnostiky jednotlivých poruch. Internisté a praktičtí lékaři by však měli na vysokou míru příznaků LUTS pamatovat, aktivně při preventivních vyšetřeních po těchto symptomech pátrat a pacienty referovat k urologickému vyšetření. Hyperaktivní měchýř pacienti „nezabije“, jen jim ukradne kus života.

KLÍČOVÁ SLOVA

symptomy dolních cest močových (LUTS) • hyperaktivní močový měchýř (OAB) • nykturie • hypoaktivní močový měchýř • kombinovaná terapie LUTS u mužů

SUMMARY

Sobotka, R. Lower urinary tract dysfunctions - diagnostics and treatment options

The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) is very high in the population, micturition symptoms are common in men over the age of 50, the prevalence of overactive bladder (OAB) is higher among women and rises with age as well. In terms of epidemiology, OAB is more prevalent than for example diabetes mellitus. Among men especially, various types of LUTS can end up getting combined. In some EU countries, like Spain or the UK, diagnostics and treatment of LUTS is fully within the scope of primary care practitioners. In our country, prescription of most of the relevant drugs is limited to specialised urologists, which can be advantageous in terms of enabling better differential diagnostics of various disorders. Internists and GPs should keep this high rate of LUTS manifestations in mind, actively look for these symptoms during preventive examinations and to refer patients for urological examinations. An overactive bladder will not kill the patient, but it will take a piece of their life away from them.

KEY WORDS

lower urinary tract symptoms (LUTS) • overactive bladder (OAB) • nycturia • hypoactive bladder • combined LUTS therapy in men

Symptomy dolních cest močových (LUTS) u mužů a žen byly dlouhá léta členěny na mikční symptomy u mužů spojené s hyperplazií prostaty a symptomy hyperaktivního měchýře u žen. Chapple v roce 2008 zdůrazňoval, že muži i ženy si stěžují společně na jímací, mikční a postevakuační symptomy dolních cest močových a že tyto obtíže nelze klasifikovat podle pohlaví.⁽¹⁾ Prokázalo se, že obě skupiny příznaků se v různé míře překrývají jak u mužů, tak u žen. Data ze studie EPIC ukazují, že 9 % mužů a 8 % žen má smíšené příznaky jímací a mikční a dokonce 9 % mužů a 7 % žen má současně vyjádřené mikční, jímací i postmikční symptomy dolních cest močových.⁽²⁾ Na základě této studie se začalo více uvažovat o patofyziologii onemocnění dolních cest močových jako o jedné nozologické jednotce, nikoli o členění příznaků na základě pohlaví nebo jednotlivých orgánů. Prohlubující se znalosti ve složitosti patofyziologických procesů dolních cest močových pohlížejí na dolní cesty močové jako na integrální funkční jednotku.

RECEPTORY A TRANSMISE SIGNÁLU

Dysfunkce dolních cest močových vycházejí z patofyziologie funkce dolních cest močových, tedy uretrovezikální jednotky, z fyziologie rozmístění receptorů v této oblasti a přenosu signálu do vyšších nervových struktur. V této oblasti dochází za poslední léta k mohutnému rozvoji poznatků. Současné poznání již nerozděluje receptory pouze na adrenergní a cholinergní (muskarinové a nikotinové), ale začíná čím dál více zkoumat oblast purinergní a vanilloidové (RTPV1 – transient receptor potential vanilloid 1) signální trasy, dopaminergní receptory a dále změny iontových kanálů uroteliálních buněk se změnou permeability. Na zvýšené permeabilitě urotelu se podílejí proteiny intercelulárních spojení urotelií, zejména výzkum pokračuje v oblasti claudinu 4, obludinu a produktů metaloproteinázy 2. Vývoj pokračuje i v oblasti mechanoreceptorů, kde se velký význam přikládá beta-1-integrinům.⁽³⁾ V rámci stěny měchýře se předpokládá subepiteliální neurogenní síť mediátorové komunikace mezi jednotlivými buňkami urotelu, chovající se jako samostatná jednotka, podobně jako je tomu v tenkém střevě. Na regulaci mikčního reflexu se pak dále podílejí mikční centra v oblasti S2–S4 míchy (přechod Th–L páteře) a dále mikční centrum v oblasti pontu, podkorová a korová frontální centra. Výzkum v této oblasti také dosahuje pokroku v chápání regulace mikčního procesu, složitost problematiky však přesahuje

rozsah tohoto sdělení. Současné poznání receptorů v oblasti měchýře, hrdla a prostaty, které jsou ovlivnitelné existujícími medikacemi, zahrnuje cholinergní receptory muskarinového typu s maximálním rozložením uroselektivního podtypu M3 v oblasti měchýře, jejich stimulace působí kontrakci detrusoru, dále beta3-adrenergní receptory v oblasti měchýře, při jejichž stimulaci dochází k relaxaci detrusoru, a alfa-adrenergní receptory v oblasti trigona hrdla měchýře a prostaty. Stimulací alfaadrenerních receptorů dochází ke kontrakci hladkých svalových buněk v této oblasti.

SYMPTOMY DOLNÍCH CEST MOČOVÝCH – KLASIFIKACE

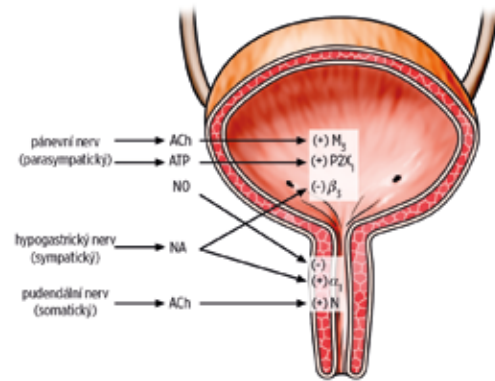
Symptomy dolních cest močových se rozdělují obecně na jímací příznaky, mikční příznaky a příznaky postmikční. Mezi jímací příznaky patří zejména polakisurie, urgence až urgentní inkontinence a nykturie. Tento soubor příznaků se společně nazývá hyperaktivní měchýř (OAB). Mikční příznaky zahrnují slabý proud, nutnost tlačení při močení, přerušovaný proud a retardaci startu. Nejvíce rozvinutým mikčním příznakem je pak zástava močení (retence). Mezi postmikční příznaky je nejčastěji zařazována postevakuační inkontinence moče.

Do příznaků dolních cest močových patří i inkontinence moče. Únik moče se dělí na dvě základní skupiny mající zcela rozdílný patofyziologický podklad. Urgentní inkontinence moče souvisí s vystupňovaným syndromem OAB, na základě hyperaktivity detrusoru dochází k neadekvátnímu zvýšení detrusorového tlaku a úniku moče i přes normálně fungující svěrač uretry. Urgentní inkontinence může být přítomna u obou pohlaví, tímto typem úniku moče však trpí více ženy než muži. Stresová inkontinence se rozvíjí zejména u žen staršího věku v souvislosti s traumatizací svalového dna pánevního po porodech, patofyziologickým podkladem je hypermobilita uretry nebo insuficience svěrače. Výsledkem je uvolnění fixace uretry v pánvi, snížení schopnosti kompenzace navýšením nitrobřišního tlaku a tím snížení kompetence uzávěrového mechanismu uretry. U mužů je tento typ úniku vzácný vzhledem k odlišné topografické anatomii pánve a uretry, k stresovému úniku moče u mužů může dojít iatrogeně po chirurgických výkonech na prostatě, nejčastěji po radikální prostatektomii.

Normální denní frekvence je 7krát denně a nykturie jednou za noc. Urgence je pak definována jako náhle vzniklý neodkladatelný pocit nucení na močení, kterému je třeba v krátkém čase vyhovět, v opačném případě může dojít až k urgentní inkontinenci moče.

NYKTURIE

Nykturie by měla být chápána jako stav potřeby se vymočit od doby usnutí do prvního ranního močení. První ranní močení se již do nykturie nepočítá. Nykturie též pouze znamená stav, kdy je pacient v rámci noci zbuzen pocitem nucení na močení, nikoli pokud se jedná o močení v době nespavosti nebo pokud je vzbuzen z jiné příčiny. Příčinou vzniku nykturie je více. Pomineme-li příčiny medikamentózní, kdy pacient užívá diuretika a vyšší objem noční diurézy a tedy i frekventnější mikce jsou žádoucí, je třeba rozlišit v praxi dvě základní příčiny vzniku nykturie, každá má jiný patofyziologický podklad i možnosti léčby. První příčinou je noční polyurie, která je definována jako množství moče za noc přesahující 1/3 celkové diurézy za 24 h. Příčina může být primární (porucha sekrece antidiuretického hormonu, tzn. nozologická jednotka diabetes insipidus) nebo sekundární, ať již způsobená návyky (neadekvátní příjem tekutin na noc, abúzus



Obr. 1 Receptory močového měchýře

Ilustrace Jiří Hlaváček

alkoholu) nebo interní příčinou – např. městnavé srdeční selhání, renální insuficience s poruchou koncentrační schopnosti ledvin. Řada pacientů však může rozvinout i idiopatickou formu noční polyurie, kde příčina není známa.⁽⁴⁾ Druhou skupinu tvoří onemocnění vedoucí k zvýšenému postmikčnímu reziduu nebo snížené kapacitě měchýře. Na základě postmikčního rezidua dochází k častějšímu nucení na močení v noci (příčinou může být obstrukční uropatie nebo hypoaktivní měchýř vedoucí k nedokonalému vyprázdnění). Mezi příčiny snížené kapacity měchýře patří opět syndrom OAB.

Máme k dispozici několik srovnávacích studií, které potvrdily velmi silný vliv stárnutí na prevalenci nykturie. V populační studii Finnish National Nocturia and Overactive Bladder Study (FINNO), která hodnotila populaci obou pohlaví ve věku 18–79 let, byla zjištěna prevalence nykturie alespoň jedenkrát za noc u přibližně 40 % jedinců. Přítomnost dvou a více nykturií byla zjištěna přibližně u 12 % zkoumané populace.⁽⁵⁾ Celková prevalence byla u obou pohlaví stejná, ale při podrobnější věkové analýze byl mezi oběma pohlavími zjištěn rozdíl v prevalenci nykturie. Mladé ženy (18–29 let) udávaly výskyt nykturie desetkrát vyšší než mladí muži, zatímco ve starších věkových skupinách měli vyšší výskyt nykturie muži.⁽⁶⁾ V diagnostice nykturie hrají stěžejní roli neinvazivní vyšetřovací metody. Kromě obvyklých údajů zjišťujeme i přítomnost a eventuálně i závažnost konkomitantních chorob (ischemická choroba srdeční, hypertenze, diabetes mellitus, srdeční selhání, žilní onemocnění dolních končetin) a medikace apod. Snažíme se zjistit, zda pacienta budí opravdu pocit nucení na močení, nebo se budí z jiné příčiny. Nezastupitelnou roli má vyplnění pitného mikčního deníku, kde si pacient zaznamenává kromě množství a frekvence příjmu tekutin také množství a frekvenci močení. V rámci urologického vyšetření pacient podstoupí uroflowmetrii a opakované změření postmikčního rezidua. Na základě těchto vyšetření by měla být většina příčin objasněna. Nezbytné je samozřejmě základní vyšetření moče (moč sediment, chemicky a bakteriologicky). Je-li třeba precizně rozlišit obstrukci a hypoaktivitu měchýře, je v indikovaných případech prováděno komplexní urodynamické vyšetření.

HYPERAKTIVNÍ MĚCHÝŘ (OVERACTIVE BLADDER – OAB)

Mezi příznaky hyperaktivního měchýře, jak již bylo výše uvedeno, patří jeden nebo více z následujících příznaků: frekvence, urgence, urgentní inkontinence a nykturie.

Urgence je charakteristickým znakem OAB, je definována jako náhlá, neodolatelná potřeba močit, kterou je obtížné

oddálit. Je třeba pacienty upozornit na rozdíl mezi nucením na močení a urgencí. Nutkání močit je normální pocit, který se dá odložit. Naproti tomu urgence je abnormální stav, který je charakterizován náhlým nástupem naléhavosti a potížemi s odložením močení.

OAB může být idiopatický nebo může být sekundární na základě obstrukce dolních cest močových, neurologických onemocnění, metabolických onemocnění, infekce močového měchýře nebo nádoru močového měchýře. Mezi rizikové faktory OAB patří obezita, kouření, konzumace sycených nápojů a příjem kofeinu. Celková prevalence příznaků OAB je cca 16 %. Hyperaktivní měchýř je častějším onemocněním než například diabetes mellitus. Výskyt hyperaktivního měchýře hodnotila studie NOBLE (National Overactive Bladder Evaluation). Tento program byl zahájen za účelem posouzení prevalence a zátěže OAB v populaci.⁽⁷⁾ V rámci epidemiologické studie byl prováděn telefonický rozhovor za pomoci standardizovaného dotazníku, na základě toho se odhadovala prevalence OAB a jeho variace podle pohlaví, věku a dalších demografických faktorů. Vzorek populace tvořilo 5 204 dotázaných dospělých v USA. 16,5 % účastníků studie splňovalo kritéria pro OAB, z toho 6,1 % mělo formu OAB s urgentní inkontinencí a 10,4 % OAB bez urgentní inkontinence. Mezi jednotlivci s OAB a urgentní inkontinencí mělo 45 % dotázaných příznaky smíšené inkontinence. Prevalence OAB byla u mužů a žen podobná (16,9 % versus 16 %). Výskyt inkontinence moči spojené s OAB se lišil. Mezi ženami uvedlo 9,3 % jedinců OAB s inkontinencí, 7,6 % uvedlo OAB bez inkontinence. Naproti tomu více mužů oznámilo OAB bez inkontinence (13,4 %) než s inkontinencí (2,6 %). U žen se prevalence OAB s urgentní inkontinencí zvyšuje s rostoucím BMI. Jak u mužů, tak u žen se prevalence OAB zvyšuje s věkem.

Hyperaktivní měchýř má výrazný vliv na kvalitu života. Dopad OAB na kvalitu života je nezávislý na tom, zda jsou příznaky spojené s inkontinencí, či ne. Mezi nejvíce obtěžující příznaky patří urgence. Využití zkráceného formuláře SF-36 prokázalo, že OAB ovlivňuje tělesné funkce, sociální fungování, vitalitu a emoční stav pacientů.⁽⁸⁾ U starších lidí může OAB s inkontinencí navýšit zátěž pro rodinné příslušníky. Obavy ohledně zápachu, nečistoty a úniku moči během pohlavního styku mohou vést k upuštění od intimity. Časté močení a nutnost přerušit činnosti mohou mít vliv na práci a možnost cestovat. Kromě toho jsou OAB a inkontinence spojené s dalšími komorbiditami, jako jsou infekce močových cest, kožní infekce a u starších

osob zvýšené riziko pádů a zlomenin až o 30 %. U osob s OAB je také častější deprese.

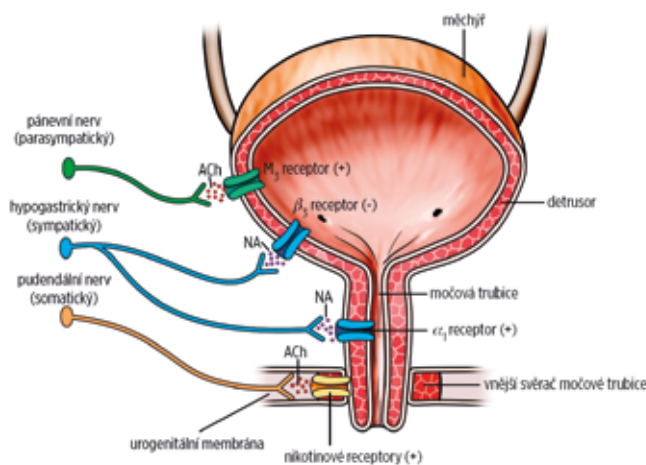
HYPOAKTIVNÍ MĚCHÝŘ (UNDERACTIVE BLADDER)

Jedná se o nejméně probádanou dysfunkci dolních cest močových. V klinické praxi bez podrobnějšího urologického vyšetření bývá svou symptomatologií zaměňován s obstrukční uropatií. Nejvíce rozvinutým příznakem hypoaktivního měchýře je chronická retence moče, nejčastěji se však jedná o slabý proud moče s různou mírou poruchy evakuace měchýře. Nejen, že na základě pouhého slabého proudu moče není většinou možné správně rozlišit obstrukci dolních cest močových a hypoaktivitu detrusoru, v řadě případů na podkladě velkého postmikčního rezidua dochází k rychlejšímu doplnění kapacity měchýře a rozvoji frekventní a urgentní symptomatologie. Při retenci moče může docházet až k inkontinenci moče, paradoxní ischurii. Bylo by chybou u pacienta s hypoaktivním detrusorem a rozvinutou sekundární jímací symptomatologií začít léčit anticholinergiky. Všichni pacienti s příznaky OAB by měly mít provedenu ultrasonografii měchýře se změřením postmikčního rezidua. Precizní diagnostiku a rozlišení mezi obstrukcí a hypoaktivitou je možno provést pouze na podkladě provedeného urodynamického vyšetření s tlakově manometrickou studií (PQ). Příčina hypoaktivního měchýře může být buď myogenní, nebo neurogenní. Podkladem myogenní příčiny je selhání detrusoru měchýře dlouhotrvající obstrukcí a rozepnutím stěny měchýře postmikčním reziduem. Následkem toho dochází k ukládání kolagenu mezi svalová vlákna detrusoru, což výsledně ovlivní svalovou sílu. Podkladem neurogenní příčiny bývá komprese sakrálních kořenů míšních (např. protruze meziobratlového disku, syndrom kaudy, stenózy foramin), roztroušená skleróza, morbus Parkinson, velká operativa v malé pánvi (radikální hysterektomie, abdominoperineální amputace rekta a další) nebo metabolické a degenerativní důsledky onemocnění (diabetická nebo alkoholická periferní polyneuropatie).

Problémem je absence jakéhokoli léku, který by účinně vedl ke zvýšení kontraktility detrusoru. Někteří lékaři předepisovaný distigmin nepředstavuje léčbu založenou na důkazech.

DETRUSOROSFINKTERICKÁ DYSSYNERGIE

Jedná se o nejtěžší urologickou funkční poruchu neurogenního typu představující funkční obstrukci dolních cest močových s možnými dopady na horní cesty močové. Koordinace mezi detrusorem a sfinkterem a tedy správné fungování detrusoru a sfinkteru v jedné době při jímací a mikční fázi je dáno správnou funkcí pontinního mikčního centra. Toto centrum funguje jako přepínač („relé“) mezi mikční a jímací fází. Neurologická onemocnění a traumatické léze míšni v místě tohoto centra nebo postihující dráhy mezi mikčním centrem S2-S4 a pontinním mikčním centrem pak vedou k dyskoordinaci mikční fáze, tyto pacienti močí pod vysokým detrusorovým tlakem proti spastickým stahům sfinkteru. Tento neadekvátně vysoký detrusorový tlak se pak může přenášet refluxně na horní cesty močové a vést k selhání ledvin. Nejčastěji tuto vadu nacházíme u pacientů s neúplnou transverzální lézí míchy, s roztroušenou sklerózou nebo s transverzální myelitidou. Léčba těchto pacientů spočívá v mírnější formě v kombinaci alfablokátorů a anticholinergik, v rozvinuté formě nebo tehdy, pokud je léčba alfalytiky nedostatečná se využívá provádění čisté intermitentní autokatetrizace (viz dále) v kombinaci s anticholinergní léčbou.



Obr. 2 Receptory močového měchýře

Ilustrace Jiří Hlaváček

LUTS U MUŽŮ

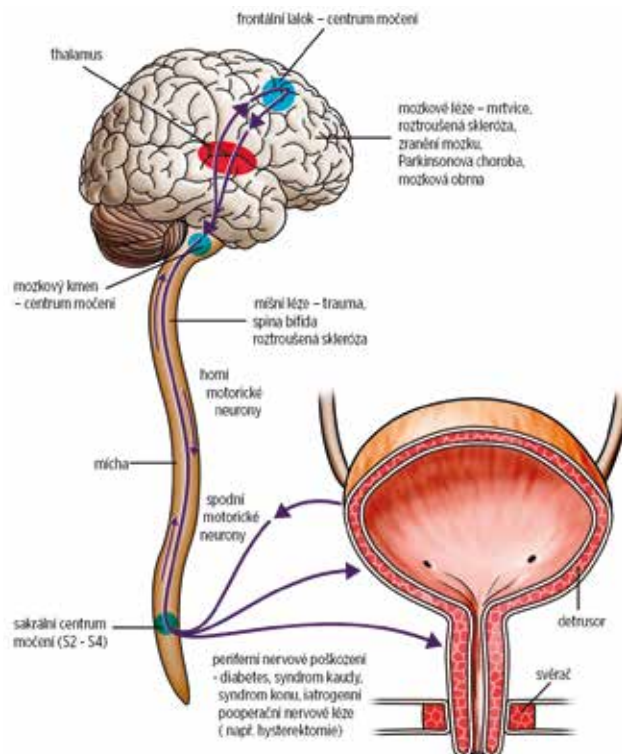
V průběhu času přístup k léčbě LUTS u mužů doznal značného posunu. V minulosti byly LUTS u starších mužů považovány za přímý důsledek zvětšeného objemu prostaty na podkladě zvýšené uretrální rezistence. Tyto symptomy dříve nazývané jako „prostatismus“ byly léčeny alfalytiky, chirurgicky a později též inhibitory 5 α -reduktázy (5-AR).⁽⁹⁾ Nyní je problematika LUTS u mužů vysvětlována jako kombinace obstrukce výtokové části měchýře (bladder outlet obstruction – BOO) při zvětšené prostatě (benign prostatic enlargement – BPE) a sekundární OAB. Předpokládá se, že na rozvoji OAB u mužů se podílí alterovaná funkce detrusoru na základě postupné hypertrofie stěny s trabekulizací a potenciací mediátorových signálních drah od receptorů detrusoru vedoucí k hypersenzitivitě nebo hyperaktivitě měchýře. Na základě tohoto nového pohledu na patofyziologii LUTS u mužů se i přes prvotní obavy z ovlivnění evakuace měchýře u mužů s hyperplazií prostaty začala v poslední době čím dále více uplatňovat kombinovaná léčba LUTS, zahrnující ovlivnění BOO a OAB současně.⁽¹⁰⁾ Prokázalo se, že pacienti s kombinovanou symptomatologií dolních cest močových zahrnující i symptomy OAB neprofitují ani z kombinované terapie alfalytiky a inhibitory 5-AR a že kvalita života (quality of life – QoL) z důvodu přetrvávání jímacích symptomů nedosahuje zlepšení.⁽¹¹⁾ Tato skupina pacientů s OAB příznaky má také horší výsledky, podstoupí-li transuretrální resekci prostaty.⁽¹²⁾

Několik populačních studií ukázalo, jak výrazně je rozšířena symptomatologie LUTS a OAB v populaci a jak velký má vliv na QoL jedinců. Odhaduje se, že v Evropě žije 24 miliónů mužů, kteří mají obtěžující symptomatologii OAB a/nebo LUTS. EPIC studie, která na základě telefonického rozhovoru u 19 165 respondentů nad 18 let zkoumala prevalenci OAB, urgentní inkontinence a LUTS, zjistila, že jeden nebo více příznaků LUTS udávalo 62,5 % mužů a jejich prevalence narůstala s věkem. Jímací příznaky byly u mužů uváděny častěji než mikční příznaky (51,3 vs. 25,7 %) s predominancí nykturie jako hlavního jímacího příznaku (46,8 %). Prevalence OAB byla u mužů 10,8 % a přibližně 28 % z těchto mužů anamnesticky přiznalo i výskyt minimálně jedné epizody urgentní inkontinence. Prevalence jímacích příznaků se zvyšovala s věkem. QoL u mužů s přítomností OAB byla horší než u pacientů s pouhými evakuačními LUTS příznaky bez OAB. U mužů, kteří udávali přítomnost OAB, bylo IPSS skóre téměř 3krát vyšší ve srovnání s běžnou populací. S narůstající mírou tíže urgencí narůstala i tíha vnímání obtíží.⁽¹³⁾ Ze studie EpiLUTS vyplývá, že 34 % mužů se smíšenými LUTS popisuje stav svých močových funkcí jako krajně neuspokojivý, nešťastný nebo strašný, 36 % mužů trpí na podkladě LUTS příznaků klinickou úzkostí a až 30 % mužů depresí.⁽¹⁴⁾

NON-NEUROGENNÍ PORUCHY MIKCE U DĚTÍ

Tyto poruchy vznikají jako reflektorické poruchy s podílem nerovnoměrného a opožděného dozrávání centrálních nervových struktur. Charakterizuje je negativní neurologický nálezh. Jednotlivé typy non-neurogenních dysfunkcí jsou klasifikovány podle převažujících klinických příznaků na:⁽¹⁵⁾

- urgentní syndrom – frekventní mikce, urgence, urgentní inkontinence, překotné močení,
- syndrom dysfunkčního močení s nepravidelnými intervaly a nedostatečnou relaxací svěrače při močení, slabým přerušovaným proudem, nepravidelně s urgencí a pocitem nedokonalého vymočení,
- hypoaktivní měchýř (původně „lazy bladder“, nověji underactive bladder) – málo frekventní močení, slabý proud, postmikční reziduum, infekce.



Obr. 3 Alterace mikčního reflexu

Ilustrace Jiří Hlaváček

MONOSYMPATOMATICKÁ NOČNÍ ENURÉZA

Podkladem všech těchto stavů může být špatný režim močení, předržování močení při hře, odkládání návštěvy WC, špatný sed u holčiček na WC bez podložení nohou atd. Tímto dochází k posilování svalů dna pánevního a při mikci k nedokonalé relaxaci takto posíleného svěrače uretry s nedokonalým vyprázdněním měchýře. Stav může vyústit až do obrazu hypoaktivního měchýře a noční enurézy, většinou sekundárně vzniklé po suchém období. Podobný podklad, byť v menší míře, může vznikat při předržování močení a následném dysfunkčním močení i u dospělých. V rámci ovlivnění těchto dysfunkcí je nejdůležitější změna režimových opatření a nácvik relaxace svěrače při močení s nalepenými kontaktními elektrodami ke konečníku (biofeedback).

DIAGNOSTIKA

U všech pacientů s přítomností symptomatologie dolních cest močových se preferují neinvazivní metody diagnostiky. Kromě důkladné anamnézy, která je v této problematice velice potřebná, se v rámci odběru anamnézy využívají dotazníky (IPSS, OAB V8) a zejména pitný – mikční diáře k objektivizaci symptomatologie. Pitný – mikční deník by se měl provádět alespoň 2 až 3 dny po sobě, vždy za 24 hodin, bez úpravy zvyklostí. V případě, že pacient či pacientka udává přítomnost inkontinence moče, měl by se provést vložkový test k objektivizaci míry úniku moče, buď ve zkrácené, nebo ve 24hodinové verzi. Pacienti bez změny režimu zaznamenávají vážením příbytek moče zachycené do vložky. U všech pacientů s příznaky dolních cest močových zejména jímacího typu se provádí rozbor moče k vyloučení mikrohématurie a infekce moči. Mezi standardní vyšetření patří též stanovení hladiny kreatininu v séru nebo ultrazvuk ledvin. Mezi funkční vyšetření patří zpočátku neinvazivní urodynamické metody. Provádí se uroflowmetrie v době normálního

...stihnete všechno?

Zkrácená informace o léčivém přípravku Emselex

Název léčivého přípravku: Emselex 7,5 mg, tablety s prodlouženým uvolňováním. Emselex 15 mg, tablety s prodlouženým uvolňováním. **Složení a léková forma:** Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 7,5 mg nebo 15 mg darifenacinu. **Indikace:** Symptomatická léčba nutkové inkontinence a/nebo zvýšená frekvence močení a naléhavost močení, která se může vyskytnout u dospělých pacientů se syndromem hyperaktivního močového měchýře. **Dávkování a způsob podání:** Dospělí: Doporučená zahajovací dávka je 7,5 mg denně. Za dva týdny od zahájení léčby by měli být pacienti znovu vyšetřeni. U pacientů, kteří vyžadují větší zmiřnění příznaků, je možné podle individuální odpovědi denní dávku zvýšit na 15 mg denně. **Pediatrická populace:** Podávání Emselexu dětem do 18 let se vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje. **Porucha funkce jater:** Pacienti se středně zhoršenou funkcí jater (Child Pugh B) by měli být léčeni pouze v případech, pokud přínos léčby převáží její riziko a dávka by měla být omezena na 7,5 mg jednou denně. **Způsob podání:** Emselex je určen k perorálnímu podání. Tablety se užívají jednou denně a zapijí se tekutinou. Mohou se užívat s jídlem nebo nalačno, musí se polykat celé, nekoušou se, nedělí se, ani se nedrtí. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Retence moče. Žaludeční retence. Nekorigovaný glaukom úzkého úhlu. Myasthenia gravis. Závažné poškození jaterních funkcí (Child Pugh C). Závažná ulcerózní kolitida. Toxický megakolon. Souběžná léčba účinnými inhibitory CYP3A4. **Zvláštní upozornění a opatření:** Emselex musí být podáván opatrně pacientům s autonomní neuropatií, hiátovou hernií, klinicky významnou obstrukcí vyprazdňování močového měchýře, rizikem retence moče, závažnou zácpou nebo obstrukčními poruchami v zažívacím traktu (např. stenózou pyloru), pacientům léčených pro glaukom s úzkým úhlem. Před zahájením léčby Emselexem je nutné vyšetřit jiné případy častého močení (srdeční selhání nebo onemocnění ledvin). U pacientů s rizikem snížení gastrointestinální motility, gastro-ezofageálního refluxu a/nebo u pacientů, kteří užívají současně léky (perorální bisfosfonáty), které mohou vyvolat nebo exacerbovat esofagitidu, musí být Emselex podáván velmi opatrně. Antimuskarinika musí být předepisována s obezřetností pacientům s preexistujícími srdečními chorobami. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Darifenacin je přednostně metabolizován cytochromem P450, enzymy CYP2D6 a CYP3A4. Inhibitory těchto enzymů mohou proto zvyšovat expozici k darifenacinu. Účinné inhibitory CYP2D6 jsou např. paroxetin, terbinafin, cimetidin nebo chinidin. Středně silné inhibitory CYP3A4 jsou např. erytromycin, klaritromycin, telitromycin, flukonazol a grapefruitový džus. Darifenacin nesmí být podáván společně s účinnými inhibitory CYP3A4, jako jsou např. inhibitory proteázy (např. ritonavir), ketokonazol a itraconazol. Také je třeba se vyvarovat podávání účinných inhibitorů P-glykoproteinu, např. cyklosporinu nebo verapamilu. Látky, které indukují CYP3A4 pravděpodobně sníží plazmatické koncentrace darifenacinu (např. rifampicin, karbamazepin, barbituráty a třezalka tečkovaná (Hypericum perforatum)). Vliv darifenacinu na jiné léčivé přípravky: Darifenacin je středně silným inhibitorem enzymu CYP2D6. Při současném podávání darifenacinu s léky, které jsou přednostně metabolizovány CYP2D6 a které mají úzkou terapeutickou šíři, např. flekainid, thioridazin nebo tricyklická antidepresiva, jako je imipramin, je nutná zvýšená opatrnost. Souběžná aplikace léčivých přípravků, které mají antimuskarinové účinky, jako je oxybutynin, tolterodin a flavoxát, může vyvolat zesílení terapeutických a nežádoucích účinků. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Údaje o vlivu darifenacinu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Ženy ve fertilním věku je nutné informovat o neexistenci fertilitních údajů a Emselex smí být podán pouze po zvážení individuálních rizik a prospěchu. K dispozici jsou pouze omezené údaje o užití darifenacinu u těhotných žen. Podávání přípravku Emselex se v těhotenství nedoporučuje. Není známo, zda se darifenacin vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojene dítě nelze vyloučit. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje: Emselex může způsobovat závratě a rozmazané vidění, nespavost nebo ospalost. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Zácpa, sucho v ústech. Časté: Bolest hlavy, suchost očí, suchost nosní sliznice, bolest břicha, nauzea, dyspepsie. Méně časté: Infekce močových cest, nespavost, abnormální myšlení, závratě, dysgezie, somnolence, abnormální vidění včetně rozmazaného vidění, hypertenze, dyspnoe, kašel, rinitida, nadýmání, průjem, tvoření vrědů v ústech, vyrážka, suchost kůže, svědění, hyperhidróza, retence moči, onemocnění močových cest, bolest v oblasti močového měchýře, erektilní dysfunkce, vaginitida, periferní otoky, astenie, otok tváře, otoky, zvýšené hladiny aspartátaminotransferázy a alaninaminotransferázy, poranění. Není známo: Angioedém. **Předávkování:** Předávkování darifenacinem může potenciálně vést k závažným anticholinergním účinkům, které musí být léčeny adekvátně. Léčba musí být zaměřena na odstranění anticholinergních projevů, použití např. fyosostigminu může pomoci tyto projevy odstranit. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte blistry v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merus Labs Luxco S.à.R.L. 26-28, rue Edward Steichen L-2540 Lucembursko. **Registrační číslo:** Emselex 7,5 mg: EU/1/04/294/001-006, EU/1/04/294/013, EU/1/04/294/015-020, EU/1/04/294/027, Emselex 15 mg: EU/1/04/294/007-012, EU/1/04/294/014, EU/1/04/294/021-026, EU/1/04/294/028. **Poslední revize SPC:** 10/2009. Výdej přípravku Emselex je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Předtím, než přípravek předepíšete, přečtěte si, prosím, úplné znění Souhrnu údajů o přípravku.** Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

pocitu nucení na močení a hodnotí se maximální a průměrný průtok moče. Dále se ultrazvukem stanovuje hodnota postmikčního rezidua. Na základě těchto uvedených metod lze ve většině případů správně stanovit typ dysfunkce dolních cest močových non-neurogenního typu. V případě špatně léčebně korigovatelných stavů nebo v případě některých neurologických onemocnění a zejména u pacientů s traumatickou lézí míšni je nutné využít některé z metod invazivní urodynamiky (plnicí cystometrie, tlakově manometrická studie).

K odhadu míry prostatické obstrukce (benign prostatic obstruction – BPO) lze kromě urodynamických tlakově manometrických metod využít i některé metody neinvazivní, které se čím dál více v rámci diagnostiky uplatňují. Intravezikální prostatická protruze (IPP) se měří transabdominálně jako vzdálenost mezi bazí prostaty a nejzazším bodem středního laloku prostaty intravezikálně. PCAR (presumed circle area ratio) využívá měření cirkularity prostaty transrektální ultrasonografií. Čím více se index blíží k 1,0, tím více je tvar prostaty kulovitý, a při hodnotě PCAR nad 0,8 dosahuje senzitivita přítomnosti BPO 77 % se specificitou 75 %.⁽¹⁶⁾ IPP též dobře koreluje s urodynamicky prokázanou obstrukcí. Jinou metodou je měření tloušťky stěny měchýře, resp. ultrazvukem odhadovanou hmotnost měchýře. Arbitrálně stanovená síla přední stěny měchýře odpovídající obstrukci je při náplni 150 ml stanovena na 5 mm a více. Síla stěny měchýře nad 2,9 mm při náplni nad 250 ml odpovídá téměř jistě BPO určené tlakově manometrickou studií. Ultrazvukem měřená hmotnost stěny měchýře přesahující 35 g má přibližně 86% diagnostickou přesnost BPO.

Na základě urodynamických studií bylo zjištěno, že u 61 % mužů s příznaky LUTS a BPE je přítomna i hyperaktivita detrusoru (DO) nezávisle na stupni BOO a věku pacienta.⁽¹³⁾ Prevalence detrusorové hypoaktivity je u pacientů se středně těžkými a těžkými příznaky LUTS přibližně 21–40 %.

LÉČBA (TAB. 1)

HYPERAKTIVNÍ MĚCHÝŘ

Mezi nefarmakologickou a nechirurgickou léčbu hyperaktivního močového měchýře patří behaviorální terapie. Jedná se o léčebný přístup, který si klade za cíl změnit jednotlivé návyky s cílem zlepšit kontrolu nad močovým měchýřem. Součástí behaviorální terapie je změna dietních návyků a úprava životního stylu, schopnost ovládnání močového měchýře a svalů pánevního dna (pelvic floor muscle training – PFMT) a další techniky.⁽¹⁸⁾ Úprava stravy doporučuje změnu v množství

a druhu požívaných tekutin, např. omezit spotřebu kofeinu a sycených nápojů. Mezi další doporučovaná opatření patří omezení alkoholu, kořeněných jídel, oříšků, čokolády a potravin s vysokým obsahem draslíku. Cílem tréninku močového měchýře je normalizace frekvence močení a zlepšení kontroly nad močovým měchýřem se zvýšením jeho kapacity vedoucí ke snížení počtu epizod inkontinence a prodloužení intervalu vyprazdňování, čímž se zlepší pacientova důvěra v kontrolu močového měchýře. Provádí se na principu časované mikce (pomocí hodinek), kdy se intervaly mezi močením postupně o několik desítek minut prodlužují, až je dosažena frekvence močení po 3–4 hodinách.

Základem farmakologické léčby OAB jsou léky blokující cholinergní muskarinové receptory. Cílem léčby anticholinergiky (antimuskariniky) je snížení počtu urgencí, snížení jejich amplitudy, zvýšení objemu močového měchýře, při kterém je udáváno první nucení na močení, a zvýšení kapacity měchýře (Tab. 2). Nicméně použití neselektivních antimuskarinik může vést k rozvoji nežádoucích účinků z inhibice muskarinových receptorů jiných orgánových systémů. Jedná se zejména o sucho v ústech, rozmazané vidění a obštipaci. Anticholinergika mohou také vyvolávat zmatenost, zejména u pacientů s preexistující demencí. Jsou kontraindikované u pacientů s glaukomem s uzavřeným úhlem a u pacientů se závažným snížením gastrointestinální motility. Vývoj anticholinergik byl směřován ke zlepšení antimuskarinikové orgánové selektivity těchto léků preferenční blokádou M3 subtypu receptorů. Dalším směrem vývoje je detekce vhodných látek ze skupiny beta3-adrenergních agonistů, otvíračů kaliových kanálů, antagonisté neurokininových receptorů 5-HT modulátorů a botulotoxin.

Mezi nejčastěji užívané účinné látky ze skupiny anticholinergik patří v současné době léky se selektivním ovlivněním M3 receptorů. Oxybutynin byl jedním z prvních anticholinergik, jeho účinnost je při léčbě OAB velice dobře prověřena a ve většině srovnávacích studií se využíval jako komparátor. Nicméně účinky oxybutyninu nejsou tkáňově specifické a studie ukázaly, že oxybutynin má větší inhibiční účinek na poruchu slinění než na ovlivnění kontrakce detrusoru. I přesto je považován za zlatý standard a ostatní preparáty jsou s ním srovnávány.⁽¹⁹⁾ Účinnost všech anticholinergik je srovnatelná s oxybutyninem, liší se jen spektrem a mírou nežádoucích účinků, a tedy tolerabilitou preparátu. Např. tolterodin má utlumeny nežádoucí účinky svým hydrofilním charakterem a preferenční selektivitou M3 subtypu muskarinových receptorů.⁽²⁰⁾ Mezi ostatní anticholinergika

Tab. 1 Dysfunkce dolních cest močových – možnosti léčby

Typ dysfunkce	Konzervativní léčba	Chirurgická léčba
subvezikální obstrukce	alfalytika	transuretrální resekce prostaty
	blokátory 5alfa-reduktázy	transvezikální prostatektomie
	fytofarmaka	laserová operace prostaty
noční polyurie	adiuretin	
hyperaktivní měchýř	anticholinergika, beta ₃ -sympatomimetika	aplikace botulinumtoxinu do stěny měchýře
hypoaktivní měchýř	alfalytika („off label“) čistá intermitentní autokatetrizace	
detrusorosfinkterická dyssynergie	anticholinergika, beta ₃ -sympatomimetika nebo botulinumtoxin + čistá intermitentní autokatetrizace	sfinkterotomie
kombinované LUTS u mužů	alfalytikum + anticholinergikum	

Tab. 2 Přehled anticholinergik

Generikum	Oxybutinin	Propiverin	Trospium	Tolterodin ER	Fesoterodin	Solifenacin
dávkování	2-4x 1	2-3x 1-3	3x 1	1x 1	1x 1	1x 1
metabolizace	CYP 3A4	CYP 3A4	ne	CYP2D6,3A4	plazmatické esterázy	CYP 3A4
biologický poločas	40 min až 2 h	14 h	5-21 h	6-10 h	7 h	45-70 h
název léku	Ditropan®	Mictonetten®	Spasmed®	Detrusitol SR®	Toviaz®	Vesicare®
	Uroxal®	Mictonorm®				

vhodná k léčbě OAB patří propiverin hydrochlorid, solifenacin a darifenacin. Hlavní výhodou solifenacinu je dlouhý poločas uvolňování.⁽²¹⁾ Darifenacin má nejvyšší selektivitu M3 subtypu muskarinových receptorů (pětkrát vyšší afinitu k receptoru M3 než k M1) a největší stupeň bezpečnosti, pokud jde o QTc interval a zhoršení kognitivních funkcí ze všech anticholinergik. Může tak nabídnout mírnou výhodu u starších pacientů a u osob s počínající demencí.⁽²²⁾ U fesoterodinu je vstřebávání z GIT téměř kompletní, je rychle hydrolyticky štěpen nespecifickými esterázami na aktivní metabolit (5-hydroxymetyl tolterodin, 5-HMT), jehož biologická dostupnost je 52 %. Přeměna fesoterodinu na aktivní metabolit tak na rozdíl od farmakologického předchůdce tolterodinu obchází dráhu jaterního enzymatického systému CYP (cytochromu P-450), který může mít individuálně velmi rozdílnou aktivitu. Metabolit má minimální propustnost skrz hematoencefalickou bariéru (5-HMT ještě třikrát méně než tolterodin).⁽²³⁾ Trospium chlorid je kvartérní amin hydrofilního charakteru s minimální CNS penetrabilitou. Metabolizuje se v játrech cestou cytochromu P-450, takže je nejvhodnější u pacientů užívajících více léků metabolizovaných přes cytochrom CYP-450. Zatímco oxybutynin i tolterodin podléhají ve velké míře intenzivnímu metabolismu systémem jaterního cytochromu P-450 3A4, v případě trospium chloridu tento systém nehraje významnější úlohu.⁽²⁴⁾ Trospium chlorid je nejvíce M2-selektivní látka, tedy by mohl být používán s výhodou zejména u pacientů, u kterých selže léčba darifenacinem. Až v 80 % se v aktivní formě vylučuje do moči, kde působí i lokálně přes receptory urotelu inhibičně na močový měchýř.

V roce 2014 vstoupila na trh nová účinná látka na léčbu hyperaktivního měchýře. Jedná se o skupinu β 3-sympatomimetika a účinnou látku mirabegron. Stimulace β 3-adrenergických receptorů vede k relaxaci hladkých svalových buněk detrusoru. Výhodné je spektrum nežádoucích účinků s absencí xerostomie a obtípkace, opatrnosti je třeba dbát pouze u pacientů s kolísajícím krevním tlakem a u těžkých hypertonií.⁽³⁷⁾ Výhodou je též možnost podávání mirabegronu u pacientů s glaukomem. Studie hodnotící urodynamické parametry při léčbě mirabegronem u pacientů s kombinovanými příznaky LUTS a OAB prokazuje, že mirabegron nezhoršuje mikční urodynamické parametry (detrusorový tlak v době maximálního průtoku ani index kontraktility BCI) v porovnání s placebem.⁽²⁵⁾ V současnosti však ještě není dostatečné množství dat z dlouhodobých randomizovaných studií na kombinaci alfablokátorů a mirabegronu při léčbě kombinovaných příznaků LUTS umožňující vysoký stupeň doporučení v rámci doporučených postupů.

REFRAKTERNÍ OAB

I přes selektivní ovlivnění M3 muskarinových receptorů moderními anticholinergiky, obcházení dráhy jaterního enzymatického systému CYP (cytochromu P-450) a uvedení na trh beta3-sympatomimetik zbývá malá skupina pacientů refrakter-

ních k výše uvedeným léčebným metodám. U těchto pacientů je třeba zejména vyloučit neurogení povahu obtíží, doplnit neurologické a urodynamické vyšetření a vyloučit organickou příčinu torpidních symptomů OAB, zejména karcinom močového měchýře (cytologie a cystoskopie). Po vyloučení jiné etiologie hyperaktivity je možné volit některou z metod druhé a vyšší linie léčby: aplikaci botulinumtoxinu do stěny močového měchýře nebo Stollerovu aferentní neurostimulaci, event. sakrální neuromodulaci prováděnou pouze na úzce specializovaných odděleních. Aplikace botulinumtoxinu intravezikálně má vysokou účinnost, dobrou toleranci a při správné dávce i minimální množství nežádoucích účinků. Botulinumtoxin je produkován anaerobní baktérií *Clostridium botulinum*. Je známo celkem sedm imunologických typů tohoto toxinu A-G. V praxi se používá botulotoxin A. Princip účinku spočívá v blokádě přenosu na nervosvalové ploténce (inhibuje uvolnění mediátoru - acetylcholinu z presynaptického nervového zakončení). Tato blokáda je reverzibilní, časem dochází k postupné metabolizaci toxinu, průměrný efekt léčby trvá kolem 9 měsíců. Aplikace botulinumtoxinu se provádí cystoskopicky většinou v krátké anestezii do stěny měchýře, respektive detrusoru mimo oblast trigona z důvodu minimalizace rizika vzniku iatrogeního reflexu do horních cest močových. Některá pracoviště z důvodu lepší vizuální kontroly preferují subslizniční aplikaci. Tím se lze vyvarovat navýšení počtu systémových nežádoucích příznaků.⁽²⁶⁾ Mezi častější topické nežádoucí účinky patří vyšší incidence infekcí dolních cest močových a navýšení množství postmikčního rezidua, riziko retence moče dosahuje řádu procent. Výsledky léčby jsou v dostupných studiích velmi dobré - subjektivní spokojenosti ve smyslu prodloužení intervalu mezi mikcemi je dosahováno u 70-85 % pacientů, kontinence je dosaženo až v 90 % případů, po aplikaci dochází ke zvýšení cystometrické kapacity měchýře a poklesu detrusorového tlaku.⁽²⁶⁾

HYPOAKTIVNÍ MĚCHÝŘ

U této jednotky je léčba nejvíce problematická. Dříve se používal distigmin, který však v dvojité zaslepených randomizovaných studiích neprokázal efekt. V současné době se léčí pouze pacienti s významnými postmikčními rezidui (dosahující 1/3 až 1/2 kapacity měchýře), recidivujícími infekcemi nebo při výrazně zhoršené evakuaci měchýře. Metodou volby je nyní metoda čisté intermitentní katetrizace hydrofilními katétrami, určenými na jednorázové použití. Metoda má zkratku ČIAK. Podle obtíží a postmikčního rezidua se pacienti samocévkují a vypouští postmikční reziduum 2-5krát denně.

KOMBINOVANÁ TERAPIE U MUŽŮ S LUTS

První linie léčby pacientů s příznaky LUTS zahrnuje preparáty obsahující α 1-sympatolytika a inhibitory 5-AR (alfareduktázy). Všechny druhy alfa1-antagonistů mají podobný efekt a žádný z preparátů není nadřazený z hlediska efektu nad jiným. Selektivněji účinné

látky k α -1A receptorům jsou tamsulosin a silodosin omezující míru nežádoucích účinků. Alfablokátory signifikantně zlepšují IPSS skóre dokonce i u pacientů bez urodynamicky prokázané obstrukce.⁽²⁷⁾ Inhibitory 5-AR působí na žláznatou složku prostaty, zmenšují celkový objem prostaty a snižují riziko retence moče (studie MTOPS).⁽²⁸⁾ Finasterid ovlivňuje druhý typ izoenzymu, dutasterid působí na oba typy izoenzymů 5-AR. Kombinovaná léčba alfalytiky a inhibitory 5-AR se využívá v léčbě středně těžkých a těžkých LUTS při velikosti prostaty nad 30–40 g. Z literatury je patrné, že již prosté zmírnění BOO může sekundárně vést k zlepšení míry detrusorové hyperaktivity.⁽²⁹⁾

Několik randomizovaných a prospektivních studií zkoumalo možnost kombinované léčby alfalytiky a anticholinergiky současně buď již primárně, nebo přidáním anticholinergik k již započaté léčbě alfalytiky, nezlepšili se příznaky LUTS.^(30, 31, 32) Kombinovaná léčba je více účinná v rámci ovlivnění symptomů urgencí, urgentní inkontinence, polakisurie a nykturie, dochází k snížení počtu bodů IPSS a zlepšení QoL skóre v porovnání s monoterapií alfalytiky nebo placebem. Některé vedlejší účinky léčby (xerostomie, retrográdní ejakulace) jsou při kombinované léčbě více zvýrazněny a nelze toto zvýraznění přičítat pouhé sumaci účinku alfalytik a anticholinergik. Navýšení postmikčního rezidua bývá při léčbě kombinovanými preparáty vidáno, ale nevede k významnému navýšení rizika retence moči.⁽³³⁾ Opatrnosti je třeba dbát u starších pacientů, kde zhoršení proudu moči není na vrub pouhé obstrukce, ale podílí se na něm již rozvíjející se hypoaktivita detrusoru. U těchto pacientů často dochází již primárně k nárůstu postmikčního rezidua. Přidávání anticholinergik do kombinace se u této skupiny pacientů nedoporučuje. Dále je vhodné před zahájením kombinované terapie stanovit mikční objemy a vyloučit podíl noční polyurie. K tomu primárně dobře slouží pitný a mikční deník vyplněný alespoň tři dny po sobě.

Mezi významné randomizované studie zkoumající kombinovanou léčbu alfalytiky a anticholinergiky patří srovnání efektu léčby tamsulosinu, tolterodinu IR a ER a placeba. Přidáním tolterodinu do medikace se signifikantně snížila míra urgencí, nykturií a počet epizod urgentní inkontinence moče u mužů.⁽³⁴⁾ Podobná randomizovaná, dvojité zaslepená studie zahrnovala srovnání efektu tamsulosinu, solifenacinu 5 a 10 mg a placeba. I zde byl prokázán významný efekt přidání anticholinergika do medikace na zmírnění příznaků OAB, zlepšení IPSS a QoL. Navýšení dávky solifenacinu na 10 mg mělo však výraznější vliv na rozvoj anticholinergních nežádoucích účinků. V roce 2013 vstoupil na trh kombinovaný preparát Urizia obsahující vyvážený poměr 0,4 mg tamsulosinu a 6 mg solifenacinu reflektující přijatelnou míru nežádoucích účinků. Zásadní studií v tomto ohledu, která uváděla preparát na trh, byla Neptun trial. Porovnávala efekt kombinace tamsulosin + solifenacin 6 mg, tamsulosin + solifenacin 9 mg vs. tamsulosin a placebo u pacientů se středně těžkými a těžkými příznaky LUTS.⁽³⁵⁾ Kombinace tamsulosinu a solifenacinu 6 mg snížila významně míru jímacích i mikčních příznaků LUTS za cenu dobré tolerability nežádoucích účinků a nevyšla míru retencí moči. Podobné studie využívající kombinovanou léčbu u pacientů s urodynamicky prokázanou BOO a DO a též prokazující efekt a bezpečnost kombinované léčby zahrnovaly kombinace preparátů doxazosin + tolterodin nebo doxazosin + propiverin. Některé studie bylo prováděno i na kombinaci inhibitorů 5-AR a anticholinergik. Chung prokázal účinnost kombinované terapie dutasterid 0,5 mg + tolterodin 4 mg u pacientů s perzistujícími symptomy OAB a LUTS po předchozí neúspěšné

monoterapii dutasteridem.⁽³⁶⁾ Průměrný objem prostaty byl v této studii 54 g a IPSS ≥ 12 . Při této léčbě poklesl počet denních močení o 3,1; nykturie o 0,9; IPSS pokleslo z 19,3 na 7,1 a počet urgentních epizod se snížil o tři za 24 h. Postmikční reziduum v průměru stoupl jen o 4,2 ml a u 3,9 % pacientů se zhoršily sexuální funkce.

ZÁVĚR

Dysfunkce dolních cest močových představují pestrou skupinu příznaků a jednotlivých nozologických jednotek, které se ve výsledném klinickém obrazu mohou vzájemně prolínat, v rámci diagnostiky je třeba co nejvíce využívat neinvazivních metodik a v rámci léčby je třeba vnímat pacienta a jeho příznaky v celém rozsahu se snahou ovlivnit veškeré spektrum příznaků. Nedostatečně volená léčba ovlivňující pouze jednu skupinu příznaků nemůže vést k významnému zmírnění příznaků, IPSS ani zlepšení QoL. V rámci diagnostiky je třeba využívat zejména neinvazivních metod a neopomínat využití pitných a mikčních deníků a měření postmikčního rezidua. Použití anticholinergik či β -sympatomimetik bychom neměli volit u pacientů s významnými postmikčními rezidui a u těch pacientů, u kterých máme podezření na přítomnost hypoaktivity detrusoru. V každém případě nelze kombinovanou terapii LUTS volit v případě, když není předem zajištěna dobrá evakuace měchýře nebo bychom takovou léčbou mohli ohrozit horní cesty močové.

Seznam zkratk

- OAB – hyperaktivní měchýř
- LUTS – symptomy dolních cest močových
- BOOI – index obstrukce (bladder outlet obstruction index)
- QoL – kvalita života
- BPO – obstrukce způsobená hyperplazií prostaty (benign prostatic obstruction)
- IPP – intravezikální prostatická protruze
- TRUS – transrektální ultrasonografie prostaty
- PSA – prostatický specifický antigen
- BPE – zvětšení prostaty (benign prostatic enlargement)
- DO – hyperaktivita detrusoru (detrusor overactivity)

Prohlášení: autor v souvislosti s tématem práce nemá střet zájmů.

Literatura

1. CHAPPLE, CR., WEIN, A.J., ABRAMS, P., et al. Lower urinary tract symptoms revisited: a broader clinical perspective. *Eur Urol*, 2008, 54, p. 563–569.
2. IRWIN, DE., ABRAMS, P., MILSOM, I., KOPP, Z., REILLY, K. Understanding the elements of overactive bladder: questions raised by the EPIC study. *BJU Int*, 2008, 101, p. 1381–1387.
3. KEAY, SK., BIRDER, LA., CHAI, TC. Evidence for bladder urothelial pathophysiology in functional bladder disorders. *Biomed Res Int*, 2014. doi: 10.1155/2014/865463.
4. ZACHOVAL, R., KRHUT, J., ŠOTTNER, O., et al. Epidemiologie, etiologie a diagnostika inkontinence. *Čes Gynek*, 2013, 78, s. 566–572.
5. VAN DIJK, L., KOUIJ, DG., SCHELLEVIS, FG. Nocturia in the Dutch adult population. *BJU Int*, 2002, 90, 7, 644–648.
6. TIKKINEN, KA., TAMMELA, TL., HUHTALA, H., AUVINEN, A. Is nocturia equally common among men and women? A population based study in Finland. *J Urol*, 2006, 175, 2, p. 596–600.
7. LIBERMAN, JN., HUNT, TL., STEWART, WF., et al. Health-related quality of life among adults with symptoms of overactive bladder: results from a U. S. community-based survey. *Urology*, 2001, 57, No. 6, p. 1044–1050.
8. KIRBY, R., LEPOR, H., WEIN, A., KAVOUSSI, L., NOVICK, A., et al. Evaluation and non-surgical management of benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 9th ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2007.
9. ABRAMS, P., KAPLAN, S., DE KONING, GANS, HJ., MILLARD, R. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. *J Urol*, 2006, 175, p. 999–1004.

- 10. CHAPPLE, CR., ROEHRBORN, CG.** *A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder.* Eur Urol, 2006, 49, p. 651–659.
- 11. VAN VENROOIJ, GE., VAN MELICK, HH., ECKHARDT, MD., BOON, TA.** *Correlations of urodynamic changes with changes in symptoms and well-being after transurethral resection of the prostate.* J Urol, 2002, 168, p. 605–609.
- 12. COYNE, KS., SEXTON, CC., IRWIN, DE., et al.** *The impact of overactive bladder, incontinence and other lower urinary tract symptoms on quality of life, work productivity, sexuality and emotional wellbeing in men and women: results from the EPIC study.* BJU International, 2008, 101, p. 1388–1395.
- 13. SEXTON, CC., COYNE, KS., KOPP, ZS., et al.** *The overlap of storage, voiding and postmicturition symptoms and implications for treatment seeking in the USA, UK and Sweden: EpiLUTS.* BJU Int, 2009, 103, p. 12–23.
- 14. HJALMAS, K.** *Functional daytime incontinence: definitions and epidemiology.* Scand J Urol Nephrol, 1992, 141, p. 39–46.
- 15. KOJIMA, M., et al.** *Correlation of presumed circle area ratio with infravesical obstruction in men with lower urinary tract symptoms.* Urology, 1997, 50, No. 4, p. 548–555.
- 16. OELKE, M., et al.** *Age and bladder outlet obstruction are independently associated with detrusor overactivity in patients with benign prostatic hyperplasia.* Eur Urol, 2008, 54, No. 2, p. 419–426.
- 17. BURGIO, KL.** *Influence of behavior modification on overactive bladder.* Urology, 2002, 60 (5 Suppl 1), p. 72–76.
- 18. ALHASSO, AA., MCKINLAY, J., PATRICK, K., et al.** *Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for overactive bladder syndrome in adults.* Cochrane Database Syst Rev, 2006, 18, No. 4.
- 19. KANOFSKY, JA., NITTI, VW.** *Tolterodine for treatment of overactive bladder.* Urol Clin North Am, 2006, 33, No. 4, p. 447–453.
- 20. KELLEHER, CJ., CARDOZO, L., CHAPPLE, CR., et al.** *Improved quality of life in patients with overactive bladder symptoms treated with solifenacin.* BJU Int, 2005, 95, No. 1, p. 81–85.
- 21. ZINNER, N., SUSSET, J., GITTELMAN, M., et al.** *Efficacy, tolerability and safety of darifenacin, an M₃ selective receptor antagonist: an investigation of warning time in patients with OAB.* Int J Clin Pract, 2006, 60, No. 1, p. 119–126.
- 22. EPSTEIN, BJ., GUMS, JG., MOLINA, E.** *Newer agents for the management of overactive bladder.* Am Fam Physician, 2006, 74, No. 12, p. 2061–2068.
- 23. STASKIN, DR.** *Trospium chloride: Distinct among other anticholinergic agents available for the treatment of overactive bladder.* Urol Clin North Am, 2006, 33, No. 4, p. 465–473.
- 24. NITTI, VW., et al.** *Urodynamics and safety of the beta(3)-adrenoreceptor agonist mirabegron in males with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction.* J Urol, 2013, 190, No. 4, p. 1320–1327.
- 25. ŠÁMAL, V.** *Léčba neurogení hyperaktivity detruzoru botulinumtoxinem A – první zkušenosti se sublingvní aplikací.* Ces Urol, 2011, 15, č. 2, p. 108–112.
- 26. GERBER, GS., KIM, JH., CONTRERAS, BA., et al.** *An observational urodynamic evaluation of men with lower urinary tract symptoms treated with doxazosin.* Urology, 1996, 47, p. 840–844.
- 27. BAUTISTA, OM., et al.** *Study design of the Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) trial.* Control Clin Trials, 2003, 24, No. 2, p. 224–243.
- 28. VAN VENROOIJ, GE., VAN MELICK, HH., BOON, TA.** *Comparison of outcomes of transurethral resection of the prostate in urodynamically obstructed versus selected urodynamically unobstructed or equivocal men.* Urology 2003, 62, p. 672–676.
- 29. KAPLAN, SA., et al.** *Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial.* Jama, 2006, 296, p. 2319–2328.
- 30. MACDIARMID, SA., et al.** *Efficacy and safety of extended-release oxybutynin in combination with tamsulosin for treatment of lower urinary tract symptoms in men: randomized, double-blind, placebo-controlled study.* Mayo Clin Proc, 2008, 83, No. 9, p. 1002–1010.
- 31. KAPLAN, SA., et al.** *Solifenacin plus tamsulosin combination treatment in men with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction: a randomized controlled trial.* Eur Urol, 2013, 63, No. 1, p. 158–165.
- 32. KAPLAN, SA., et al.** *Antimuscarinics for treatment of storage lower urinary tract symptoms in men: a systematic review.* Int J Clin Pract, 2011, 65, No. 4, p. 487–507.
- 33. VAN KERREBROECK, P., KREDER, K., JONAS, U., et al.** *Tolterodine once daily: superior efficacy and tolerability in the treatment of overactive bladder.* Urology 2001, 57, p. 414–421.
- 34. 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, No. 6, p. 1003–1012.
- 35. CHUNG, DE., SANDHU, JS.** *Overactive Bladder and Outlet Obstruction in Men.* Curr Urol Rep, 2011, 12, p. 77–85.
- 36. MARTAN, A., MAŠATA, J., ŠVABIK, K., et al.** *Persistence in the treatment of overactive bladder (OAB) with Mirabegron in a multicentre clinical study.* Ceska Gynkol, 2015, 80, č. 4, p. 244–248.

e-mail: roman.sobotka.rs@gmail.com

Urologická problematika pacientů s roztroušenou sklerózou

MUDr. Zuzana Vařová, MUDr. Libor Zámečník Ph.D., FEBU, MUDr. Květoslav Novák, FEBU, prof. MUDr. Tomáš Hanuš, DrSc.

Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Urologická klinika

SOUHRN

Roztroušená skleróza je závažné autoimunitní a neurodegenerativní onemocnění centrálního nervového systému. Je nejčastější příčinou neurologické invalidity mladých dospělých pacientů.

Téměř u všech pacientů s roztroušenou sklerózou dochází časem k poškození struktur podílejících se na inervaci dolních cest močových. Mikční potíže patří mezi časté symptomy roztroušené sklerózy.

U každého pacienta je potřebný individuální přístup jak neurologa, tak i urologa.

KLÍČOVÁ SLOVA

dysfunkce dolních cest močových • roztroušená skleróza • urodynamika

SUMMARY

Vařová, Z., Zamecnik, L., Novak, K., Hanus, T. Urinary symptoms in patients with multiple sclerosis

Multiple sclerosis is a serious autoimmune disease of the central nervous system of young patients.

The important fact is that almost in all patients with RS will be eventually impaired structure involved in the innervation of the lower urinary tract - which reflects the fact that voiding problems are among the symptoms of multiple sclerosis.

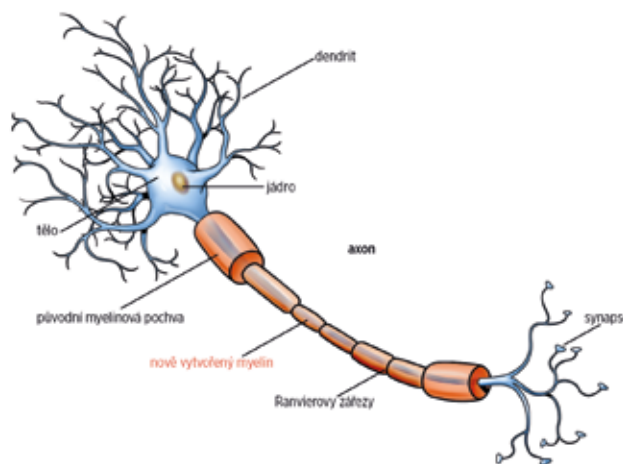
Each patient needs an individual neurological as well urological care.

KEY WORDS

lower urinary tract dysfunction • multiple sclerosis • urodynamics

PATOFYZIOLOGIE

Patofyziologicky se axonální poškození jeví být zásadním a jeho rozsah je determinantou klinické symptomatologie (Obr. 1). Zánětlivé procesy vedou k fokální destrukci myelinu, astroglióze, poškození a ztrátě axonů. Myelin funguje jako izolační vrstva nervového vlákna, ale zároveň umožňuje i rychlé vedení vzruchu. Při jeho poškození a obnažení axonu dochází ke zpomalení vedení vzruchu kvůli ztrátě iontových kanálků, které myelinová pochva vytváří ve svých zářezech – internodiích. Původní funkce vlákna se mohou obnovit, jakmile ustane zánětlivý proces a dojde k jeho „rekonvalescenci“ s obnovením myelinové pochvy. Některé léze mohou být kompletně remyelinizované, ale nový myelin je tenčí a má i kratší internodia. Každý další zánět ohrožuje a vede nervovou buňku ke ztrátě regenerační kapacity, a to vysvětluje i výrazné omezení její funkce.^(1, 2)



Obr. 1 Demyelinizovaný neuron. Schematické znázornění remyelinizace vláken; volně podle Zapletalové⁽²⁾

Ilustrace Jiří Hlaváček

RIZIKOVÉ FAKTORY

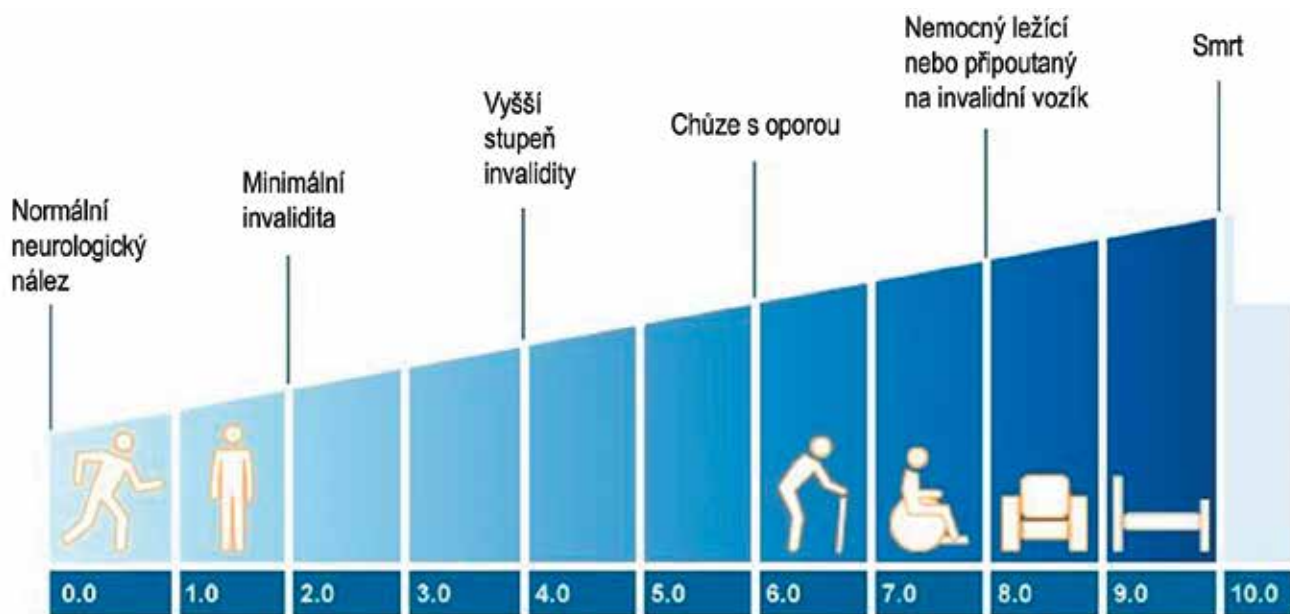
Za rizikový faktor lze považovat i nízký věk, vzhledem k tomu, že se první příznaky objevují většinou mezi 20.-40. rokem života. Současná teorie vzniku roztroušené sklerózy (RS) předpokládá, že se jedná o tzv. multifaktoriální onemocnění. Mezi rizikové zevní faktory, které by se mohly pravděpodobně podílet na etiopatogenezi RS, řadíme: virové onemocnění – Epstein-Baarové virus, deficit vitamínu D a kouření. Patří sem i hormonální změny, výživa a střevní mikroflóra každého jedince.⁽³⁾

EPIDEMIOLOGIE

V etiologii hraje svou roli i genetická dispozice, expozice neznámému patogenu v prostředí, která vede k rozvoji imunitní reakce proti nervovým strukturám (léze axonů, myelinu, neuronů a oligodendroglie). Věkový průměr při diagnóze je 31,7 roku, 10 % nemocných je diagnostikovaných před 20. rokem a pouze 5 % po 50. roce života. Častěji jsou postiženy ženy, které tvoří 70 % nemocných. Prevalence RS v ČR v letech 2008-2009 byla 160/100 000 obyvatel. Celkem je v celé republice v současné době 17 000-19 000 pacientů s tímto onemocněním.⁽⁴⁾

PŘÍZNAKY

Typicky se jedná o poruchy senzitivní, poruchy vizu (optická neuritida), motoriky (poškození pyramidové dráhy), poruchy funkce mozkového kmene a vestibulocerebelární poruchy, v neposlední řadě také mikční a sexuální dysfunkce. Klinická symptomatologie koreluje s místem probíhajícího zánětu



Obr. 2 Kurtzkeho škála převzato z www.msdecisions.org.uk⁽⁶⁾

ve ventrálním nervovém systému (CNS). Kvantifikace postižení nervového systému odráží tzv. **Kurtzkeho škála**, známá jako EDSS „expanded disability status scale“.⁽⁵⁾

Začátek onemocnění se u 80–85 % pacientů projeví jako **klinicky izolovaný syndrom** (s náhlým výskytem neurologické symptomatiky), následuje různě dlouhé období rozvoje dalších příznaků a vývoj klinicky definitivní diagnózy RS. **Relapsing-remitting RS** je nejčastější typ onemocnění a postihuje až 80 % pacientů. Deset až patnáct procent nemocných má nepřetržité zhoršování symptomů a invalidity, aniž by byli postiženi remitentní a relabující formou, jedná se o **primárně progresivní RS**, dalšími formami jsou **sekundárně progresivní** a **progresivní relabující RS**. Mechanismus imunopatogeneze je zde nejasný.⁽²⁾

PATOFYZIOLOGIE MIKCE U RS

Inervace dolních cest močových (DCM) je velmi složitý proces, vyžadující koordinaci na několika úrovních nervového systému. Cílem je zajistit především správnou funkci DCM, a to jímací a vyprazdňovací. Obě činnosti jsou kontrolovány reflexními okruhy a řízeny převážně vegetativně. V průběhu ontogeneze se z klasických nepodmíněných reflexů vyvíjí složitý komplex podmíněných a nepodmíněných aktivit.⁽⁷⁾

Základní inervační osa zahrnuje šedou kůru mozkovou, pontinní mikční centrum, sakrální mikční centrum ve výši S2–S4 a periferní autonomní a somatické nervy (Obr. 3). Cestou interneuronů, které vytvářejí početné spoje na segmentální úrovni mezi aferentními neurony a vyššími řídicími centry, se tak odehrává komplexní regulace koordinující jímací a vyprazdňovací reflex.⁽⁸⁾

Správná činnost je řízena z centrálního nervového systému – supraspinálního centra, cestou parasympatických, sympatických a somatických nervů.⁽⁷⁾

Z hlediska klinických příznaků u RS je důležité, v jaké části CNS probíhá akutní zánět a které řídicí mikční centrum je tím ovlivněno. Z praktického hlediska rozlišujeme, zda je léze nad sakrálním mikčním centrem, nebo pod – tzv. supranukleární (suprasakrální) léze – nebo infranukleární léze (pod nebo v úrov-

ni sakrálního mikčního centra). U supranukleárních lézí má dále význam rozlišit, jestli je postižení nad pontinním mikčním centrem – suprapontinní léze – nebo pod ním, ale nad míšním segmentem S2 – infrapontinní léze.^(7, 10)

Nastane-li k poškození nad pontinním centrem, mluvíme o **supranukleární, suprapontinní lézi**. Doslova „vypadne“ inhibiční vliv vyšších center na pontinní centrum a to vede k hyperaktivitě detrusoru. Detrusoro-sfinkterická synergie je díky intaktnímu pontinnímu centru většinou zachována, tudíž evakuace moče je kompletní. Urodynamicky se stav potvrdí přítomnými netlumenými kontrakcemi, klinicky dochází v důsledku netlumených kontrakcí k vyprázdnění měchýře i při minimální náplni. Pacienta obtěžují urgence, polakisurie, trpí urgentní inkontinencí.

V situaci, kdy je úroveň poškození nad sakrálním mikčním centrem, ale pod pontinní úrovní, mluvíme o **supranukleární, infrapontinní lézi**, je vyřazeno centrum pro koordinaci detrusoru a sfinkteru. Následkem je jejich dyssynergie. Vznikají neinhibované kontrakce sfinkteru v průběhu mikce, čímž je pacient ohrožen přechodně trvajícím vyšším intravezikálním tlakem s rizikem poškození horních cest močových (HCM).^(7, 10) Při poškození přímo na úrovni sakrálního mikčního reflexu je výsledkem neefektivní, resp. žádná kontrakce detrusoru, tj. hypokontraktilita až kontraktilita detrusoru a močový měchýř není schopen adekvátně vyprázdnit obsah. Činnost sfinkterů může být zachována nebo je porušena. Mluvíme o tzv. **nukleární a infranukleární (sakrální a infrasakrální) lézi**.⁽¹¹⁾

Podle EAU guidelines je doporučena Madersbacherova klasifikace neuroulogických dysfunkcí. Představuje jednoduché a užitečné dělení z hlediska kontrakce detrusoru močového měchýře a sfinkteru močové trubice během plnění a mikční fáze.^(12, 16)

UROLOGICKÁ SYMPTOMATOLOGIE U PACIENTŮ S RS

U pacientů s RS jsou až ve 35–97 % postiženy struktury podílející se na inervaci dolních močových cest.⁽¹⁴⁾

EAU guidelines uvádějí, že u pacientů postižených RS se časem vyvinou mikční obtíže, na začátku onemocnění v 10 %, u 80 % při onemocnění trvajícím více než 10 let. Mikční obtíže jako první příznaky samotného onemocnění se vyskytují pouze u 2–3 % nemocných.

Proto u každého mladšího pacienta s dysfunkcí dolních cest močových (DCM) v urologické ambulanci bychom měli být pozorní a pečlivě provést neurourologické vyšetření.^(15,16) V závislosti na oblasti CNS postižené autoimunitním zánětem vzniká příslušný neurologický deficit a proto u každého pacienta mohou příznaky a průběh nemoci probíhat zcela odlišně, včetně urologických symptomů. K nejčastějším **jímácím symptomům** zhoršujícím kvalitu života pacientů s RS patří urgencye, polakisurie a/nebo urgentní inkontinence. Nejčastější **mikční a postmikční symptomy** u pacientů s RS jsou slabší proud moči, pocit neúplného vyprázdnění močového měchýře a retence moče vyskytující se u 34–79 % nemocných. Stejně jako neurologické symptomy, i ty urologické se mohou během přirozeného vývoje neurourologického onemocnění měnit.⁽¹⁷⁾

Suprapontinní nebo spinální léze nad lumbosakrálním segmentem vede k **hyperaktivitě detrusoru**. Klinickým projevem jsou polakisurie, urgencye až urgentní inkontinence. Postihuje

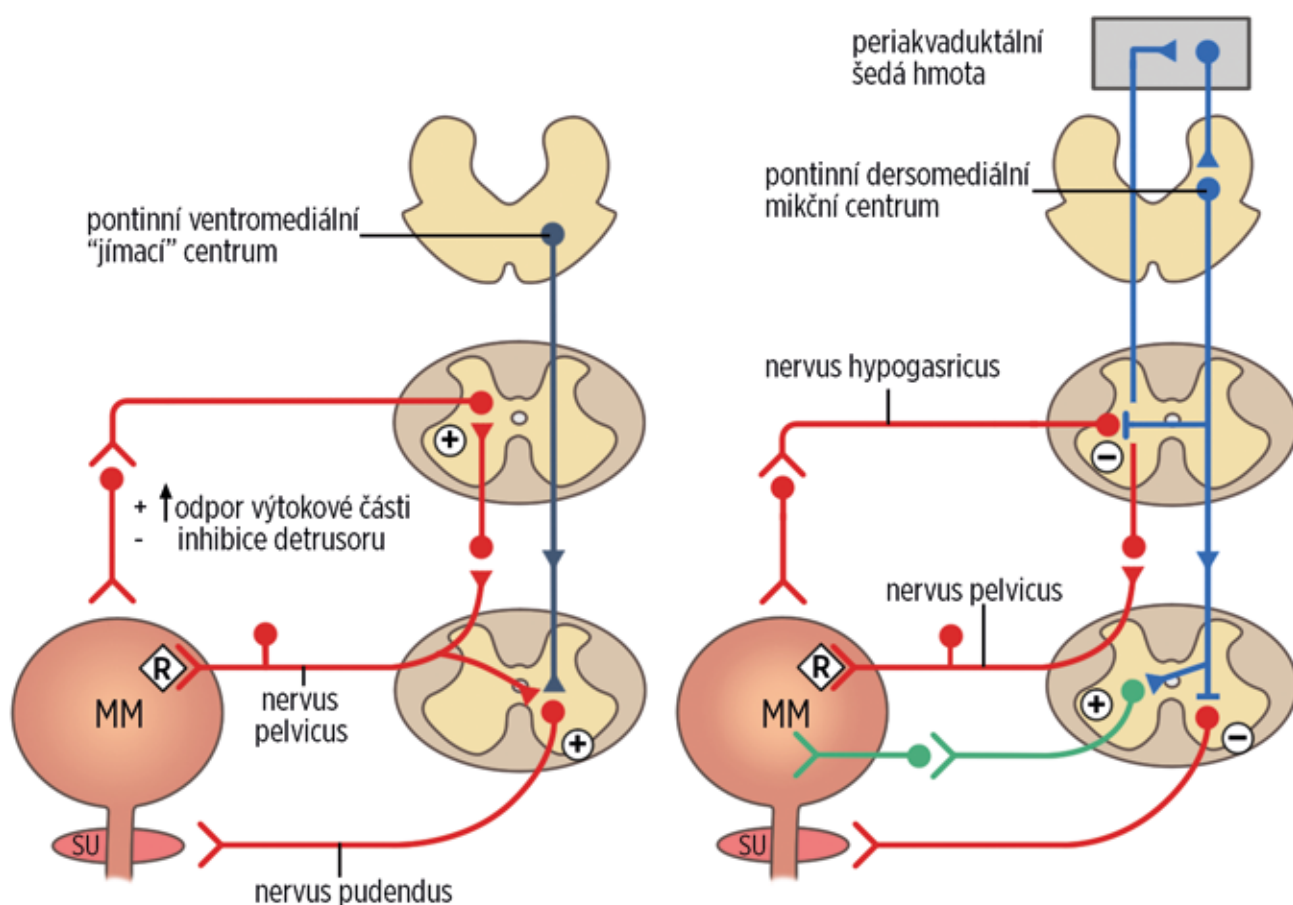
50–60 % RS pacientů. Až u poloviny pacientů vznikne přirozeným průběhem onemocnění porucha relaxace zevního sfinkteru uretry během detrusorové kontrakce, a tím rozvoj detrusoro-sfinkterické dyssynergie.

Detrusoro-sfinkterická dyssynergie je zapříčiněná lézí mezi mozkovým kmenem (pontinním mikčním centrem) a sakrálním spinálním mikčním centrem. Tato dyskoordinace mezi detrusorem a zevním sfinkterem nebo hrdlem močového měchýře vede k obstrukci, excesivnímu zvýšení intravezikálního tlaku během mikce a vysokému postmikčnímu reziduu. Pacient močí slabým proudem s nízkou křivkou podle uroflowmetrie (UFM) – „tonická dyssynergie“ – nebo nepravidelně přerušovaně, se spazmem perineálních svalů – „klonická dyssynergie“. Klinicky má pacient jímací, mikční i postmikční symptomy.⁽¹⁸⁾

Na podkladě lézí v sakrální míše může dojít k **detrusorové hypokontraktilitě**. Postihuje 20 % nemocných, klinicky se projeví polakisuriemi, přerušovanou mikcí, slabým proudem, pocitem rezidua a často končí až močovou retencí.⁽¹⁹⁾

UROLOGICKÉ VYŠETŘENÍ PACIENTA S RS

Základem vstupního urologického vyšetření je pečlivá anamnéza, fyzikální, laboratorní a zobrazovací vyšetření i minimální



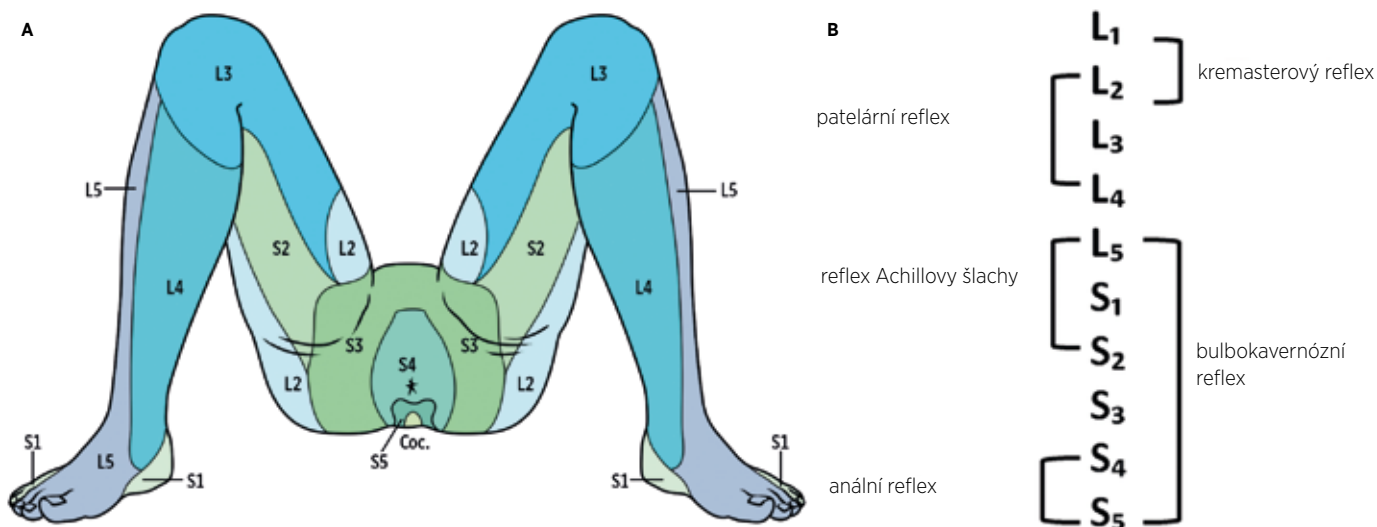
Obr. 3 Neurální kontrola mikce, volně podle Fowlerové⁽⁹⁾

Ilustrace Jiří Hlaváček

Popis obrázku:

A. Jímací fáze: Během plnění močového měchýře vytváří distenze močového měchýře aferentní signalizaci nízké aktivity, která stimuluje sympatikus a cestou hypogastričního nervu dochází k relaxaci detrusoru (aktivaci beta₂-adrenergických receptorů), kontrakci proximální uretry (vazba na alfa₁-adrenergické receptory) a cestou pudendálního nervu ke kontrakci zevního sfinkteru uretry.

B. Mikční fáze: Při nadprahovém podráždění mechanoreceptorů ve stěně močového měchýře způsobí aferentní vzruchy cestou nervus pelvis aktivaci parasympatiku (zobrazeno zeleně) a naopak inhibici sympatických a somatických nervů (zobrazeno červeně). Během mikční fáze se aktivuje spinobulbospinální reflexní dráha (zobrazeno modře) procházející až do pontinního mikčního centra. Výsledkem je relaxace výtokové části – vnitřního a zevního svěrače a záhy kontrakce detrusoru.



Obr. 4 A Znárodnění dermatomů a odpovídajících oblastí míšních segmentů L2-S4
Obr. 4 B Jednotlivé reflexy podle úrovně míchy, převzato z www.uroweb.org ^(12,16)

Ilustrace Jiří Hlaváček

neurologické vyšetření reflexů urogenitální oblasti, tonusu sfinkterů a funkce pánevního dna. ⁽¹⁶⁾

Sonograficky vyšetřujeme celý močový trakt. U roztroušené sklerózy se popisují abnormality horních cest močových přibližně u 12,4 % nemocných. Nejčastěji se klinicky jedná o pyelonefritidy (0–25 %), hydronefrózy (0–25 %), vezikoureterální reflux (VUR) (0–15 %) a nefrolitiázu (2–11 %), čeští autoři popisují minimální vliv těchto změn na renální funkce ledvin. ^(20,21)

K základním údajům patří i vyplnění **mikčného deníku** (pitná a mikční karta – PM karta). Požadujeme monitoraci příjmu tekutin a mikce alespoň 48 hodin, u pacientek s inkontinencí je podle guidelines doporučená monitorace 3 dny. Z hlediska monitorace kvality života u pacientů s RS jsou k dispozici **dotazníky** Qualiveen® nebo I-QoL (Incontinence Quality of Life Questionnaire) dotazník při současné inkontinenci. ^(12,16)

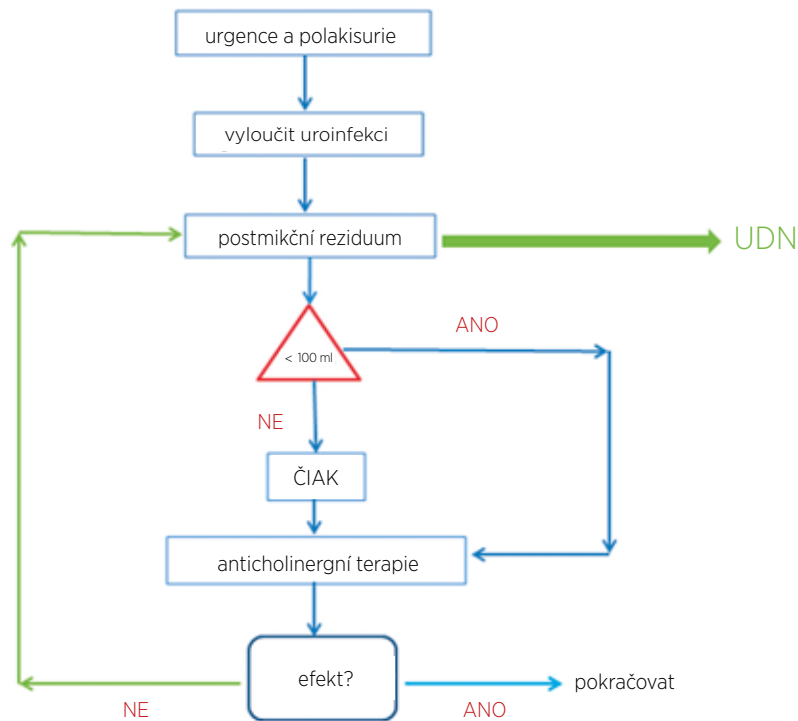
EAU guidelines doporučují urodynamické vyšetření (UDN) v rámci diagnostické rozvahy u neurogenických poruch dolních cest močových (DCM) (stupeň doporučení A). Někteří autoři zpochybňují nutnost UDN v diagnostice urologických dysfunkcí u RS onemocnění pro velmi nízké riziko poškození horních cest močových (HCM). U většiny pacientů s RS a výraznými mikčnými obtížemi nalezneme při UDN abnormality, které často vzájemně nekorelují a i u zcela asymptomatických pacientů můžeme zachytit významné urodynamické abnormality.

Možnosti UDN vyšetření jsou **neinvasivní** (uroflowmetrie, měření postmikčního rezidua, elektromyografie pánevního dna) a **invasivní** (cystometrie, profilometrie, PQ studie a videourodynamika). ^(22, 23)

Kombinace neinvasivních či minimálně invazivních terapeutických metod je u většiny nemocných dostačující. U nekomplikovaných RS pacientů (například pacientka se stabilním RS onemocněním, s minimálním nebo

žádným postmikčním reziduem a urgencemi) můžeme zahájit léčbu, aniž by museli absolvovat invazivní UDN vyšetření. ⁽²⁴⁾ Urodynamické vyšetření je indikováno u pacientů s RS nereagujících na konzervativní farmakologickou léčbu nebo u nichž došlo ke zhoršení urologických symptomů. ⁽⁹⁾

EAU guidelines pro urology doporučují obecné principy managementu péče o pacienty s neurogenní dysfunkcí, nevěnují se však specificky problematice roztroušené sklerózy. Doporučení jak pacienty s RS vyšetřovat a sledovat a kdy má být indikováno první urologické vyšetření, není jasně určeno. To, jakým způsobem je zajištěna péče o pacienty s RS, je ovlivněno i zdravotnickým systémem specifickým pro danou zemi.



Obr. 5 Algoritmus managementu terapie u pacientů s RS a urologickou symptomatologií, volně podle Fowlerové ⁽⁹⁾

Tab. 1 Symptomy dysfunkce dolních cest močových a doporučená konzervativní terapie

Symptomy dysfunkce dolních cest močových	Terapie		
Iritační bez kvPMR	• anticholinergika - útlum hyperaktivity detrusoru	oxybutinin trospium propiverin	2-3x 5 mg 3x5-3x 30 mg 3xc15 mg
Evakuační bez kvPMR	• alfalytika - snížení tonu vnitřního svěrače uretry	tamsulosin alfuzosin doxazosin	1x 0,4 mg 2x 5 mg 1x 2-4 mg
Iritační a evakuační bez kvPMR	kombinovaná terapie anticholinergika + alfalytika		
Iritační a/nebo evakuační s kvPMR	alfalytika - „double/tripple voiding“		
	• při trvajícím kvPMR ČIAK 1-6xdenně		
	• při trvajících iritačních symptomech anticholinergika		
	alfalytika - „double/tripple voiding“		
	• při trvajícím kvPMR ČIAK 1-6xdenně		
Sekundární kvPMR - farmakologický útlum detrusoru			

kvPMR - klinicky významné postmikční reziduum, reziduum > 40 % funkční kapacity močového měchýře, ČIAK - čistá intermitentní autokatetrizace

V **České republice** v současné době guidelines pro diagnostiku a léčbu urologických obtíží u pacientů s RS k dispozici nemáme. Algoritmus navržený ve **Velké Británii** (doporučení podle Fowlerové - Obr. 5), představuje jednu z možností.⁽²⁵⁾ Je jednoduchý, časově i materiálně nenáročný. Po objevení se mikčních obtíží je pacient odeslán neurologem k urologickému vyšetření. Klíčovým údajem je zde objem postmikčního rezidua.⁽⁹⁾ Urodynamické vyšetření není indikováno rutinně u pacientů s nízkým rizikem renálního poškození.⁽²⁶⁾

Podle práce **francouzských autorů** je doporučení určeno jak pro neurology, tak urology. Primárně je to neurolog, který provádí minimální urologické vyšetření formou dotazníku na mikční potíže a měří postmikční reziduum. Urologické vyšetření (vyplnění PM karty, ultrasonografické vyšetření, kultivační vyšetření moče, urodynamické vyšetření, clearance kreatininu, QoL dotazník) je indikované v případech, že je pacient symptomatický nebo má PMR (objemově ale není definováno). Po zhodnocení rizikových faktorů jsou pacienti bez vyššího rizika každý rok vyšetřeni v tomto rozsahu: třídení PM karta, UFM a PMR. V opačném případě je navíc provedeno i ultrasonografické vyšetření horních močových cest, clearance kreatininu, QoL dotazník a UDN vyšetření (to při změně stavu pacienta každý rok, jinak s odstupem 3 let). Při zhoršení renálních funkcí je pacient dále v péči multidisciplinárního týmu. Při podezření na uroteliální karcinom je doporučeno ročně provádět cystoskopii a cytologii moči.⁽¹²⁾

TERAPIE MIKČNÍCH DYSFUNKCÍ U PACIENTŮ S RS

Hlavním úkolem urologické péče je: udržet intravezikální tlak pod prahem kontinence, tj. tlak musí být nižší než je tzv. „únikový“ tlak (tzv. leak point pressure), zajistit efektivní evakuaci močového měchýře, minimalizovat riziko bakteriální kolonizace, zabránit recidivujícím uroinfekcím a zajistit prevenci poškození horních močových cest.

Obecně platí režimová opatření, tj. zajistit optimální příjem tekutin, minimalizovat abúzus kofeinu a jiných močopudných tekutin. Fyzioterapie zaměřená na rehabilitaci pánevního dna je doporučována pouze u pacientů se středním stupněm postižení (stupeň doporučení B).⁽⁹⁾

BEHAVIORÁLNÍ TERAPIE

Rehabilitace pánevního dna zavedená Kegelem v roce 1948 je primárně určená k terapii stresové inkontinence. Existuje několik prací, které potvrzují efekt rehabilitace pánevního

dna i u pacientů s RS. Prováděním pravidelného cvičení svalů pánevního dna (SPD) u nemocných s RS lze lépe zvládat urgen- ce a evakuaci měchýře, pacient může oddálit mikci a předejít tím urgentní inkontinenci.^(26,27) V případě hyposenzitivního močového měchýře neexistuje farmakologická terapie, která by byla schopná zlepšit vnímání náplně v měchýři. Pacient by měl provádět tzv. „**bladder training**“, tedy mikci „podle hodinek“. Jelikož jsou behaviorální metody jednoduché, bezpečné, neinvazivní, časově a finančně nenáročné, měly by být doporučeny všem pacientům s dysfunkcí mikce u RS.

FARMAKOLOGICKÁ TERAPIE

Cílem farmakologické léčby je úprava symptomů dolních cest močových, zlepšení kontinence a tím i zlepšení kvality života z dlouhodobého pohledu, ale především ochrana horních močových cest.

Na základě vstupního vyšetření a získaných údajů lze stratifikovat pacienty do jednotlivých skupin s následnou symptomatickou terapií (viz Tab. 1).⁽²²⁾

Farmakoterapie je v současné době nejrozšířenější metodou léčby neurogení hyperaktivity močového měchýře.

U pacientů s RS jsou nejrozšířenější skupinou léku **anticholinergika**. Největší podíl na aktivaci detrusoru má stimulace postgangliových parasympatických muskarinových M3 receptorů. Klíčovým problémem anticholinergní terapie je relativně nízká selektivita k M3 receptorům detrusoru a jejich efekt i na další muskarinové receptory v jiných orgánech. Výsledkem jsou časté nežádoucí účinky (např. obstipace, sucho v ústech, rozostřené vidění), které jsou i častou příčinou předčasného ukončení léčby pacientem. Mezi anticholinergika I. generace patří: oxybutinin, propiverin, trospium, II. generace: tolterodin, solifenacin, fesoterodin, darifenacin.⁽²⁸⁾

Alfablokátoři (alfalytika) působí na alfa-receptory v hrdle močového měchýře a prostatické uretře, navíc ovlivňují i svěrač uretry. Výsledkem je příslušná svalová relaxace a tím snížení odporu ve výtokové části dolních cest močových. U pacientů s RS se využívá jejich částečné účinnost u detrusoro-sfinkterické dyssynergie.⁽²⁹⁾

K symptomatické léčbě projevů hyperaktivity močového měchýře lze užít i nový preparát **mirabegron** - selektivní agonista beta₃-adrenergních receptorů. Stimulace těchto receptorů způsobuje relaxaci hladkého svalstva močového měchýře, zvýšení jeho kapacity a snížení frekvence mikce.^(16,30)

Nykturii a noční polyurii lze ovlivnit snížením produkce moče, a to antiuretickým preparátem – **desmopresinem**. Je však důležité vyloučit jinou etiologii (kardiální dekompenzace, léčba diuretiky ev. neadekvátní příjem tekutin před spaním). Doporučená dávka je 60 mikrogramů před spaním sublingválně. Při nedostatečném účinku lze zvýšit na 120 mikrogramů a následně na 240 mikrogramů vždy v týdenních intervalech. Při léčbě je nutné omezovat příjem tekutin na noc a v noci.⁽²⁹⁾

ANTIBIOTICKÁ TERAPIE A PROFYLAXE UROINFEKČÍ

Symptomatické uroinfekce postihují až 29–36 % pacientů s RS.⁽¹⁹⁾ Ve skutečnosti trpí uroinfekcemi větší počet pacientů s RS, než je obvykle detekován a léčen.

Vzhledem k neurogennímu poškození dolních cest močových jsou mnohdy klinické příznaky minimální a projevy incipientní uroinfekce jsou pacienty i lékaři bagatelizovány. To vede ke vzniku chronické mikroskopické pyurie a asymptomatické či subklinické uroinfekci.⁽³¹⁾ Až u 50–60 % nemocných s RS zachytíme bakteriurii v moči již při prvním vyšetření.⁽³²⁾

Z důvodu nedokonalé evakuace měchýře a tím stázy moče nebo častou katetrizací vznikají ideální podmínky pro recidivující uroinfekce, které v případě, že zůstanou neléčené, mohou vést až k systémovým infekcím s rizikem urosepsy. K častým příznakům uroinfekce u pacientů s RS patří kalná zápachající moč, zhoršení inkontinence a urgencí ev. až zhoršení spasticity (Uhtoffův fenomén – zhoršení neurologického deficitu při fyzické zátěži nebo zvýšení tělesné teploty např. při febrilní uroinfekci). Symptomy jako strangurie a dysurie často bývají minimální až žádné.⁽³¹⁾

Před zahájením imunopresivní léčby je důležité vyloučit případnou infekci.⁽³³⁾ Kortikosteroidní léčba je při uroinfekci kontraindikována, jelikož svým imunoprimujícím účinkem může vést k progresi infekce s rizikem urosepsy a k celkovému zhoršení dalšího průběhu základního onemocnění.⁽³⁴⁾ Součástí praxe je před zahájením kortikosteroidní léčby při akutní atace RS vyloučit uroinfekci. Rychlé a relativně spolehlivé informace nabízí semikvantitativní „dip stick test“. V případě pozitivity nitritů a leukocytové esterázy současně, je specifická 70–87 % a senzitivita 68–88 %. Pokud nejsou přítomny známky jiné akutní systémové nemoci (např. dekompenzace diabetu), je doporučeno ihned zahájit empiricky antibiotickou terapii po konzultaci s lokálním antibiotickým střediskem a neodladovat tak kortikosteroidní léčbu. S odstupem 24–48 hodin již bývají k dispozici definitivní výsledky kultivace moče se stanovením senzitivity patogenů na antibiotika.⁽³¹⁾

Přes výše uvedené EAU guidelines antibiotickou profylaxi u neurogenního močového měchýře **nedoporučují**. Vzhledem k povaze symptomů dolních cest močových a k značnému riziku uroinfekce u RS (spojené i s další neurologickou léčbou), se zdá dlouhodobé antibiotické zajištění výhodné pro nižší riziko exacerbace asymptomatických pyurií.

Při terapii chronických, zejména kolibacilárních infekcí, lze u pacientů s neurogenní dysfunkcí dolních cest močových (mimo akutní ataku RS) použít i **imunomodulační terapii** či **enzymoterapii**. U pacientů s autoimunitním onemocněním se léčba stimulující imunitní systém všeobecně nedoporučuje. Pro pacienty s RN onemocněním léčba imunomodulací představuje z pohledu imunologů relativně bezpečný kompromis. Jakékoliv podání obdobných preparátů, včetně autovakcíny, by mělo být vždy konzultováno s imunologem podle aktuálního stavu pacienta.⁽³⁰⁾

KATETRIZACE MOČOVÉHO MĚCHÝŘE

Dlouhodobá katetrizace permanentním močovým katétre nebo epicystostomií významně zvyšuje riziko uroinfekce a tím i riziko dalších závažných komplikací. V případě, že je pacient odkázán na permanentní katétr, je vhodnější epicystostomie než uretrální katétr (prevence léze uretry, prodloužení periody k výměně derivace, nižší riziko kolonizace katétru i lepší tolerance pacientem).⁽⁹⁾

V dnešní době preferovanou metodu volby u širokého spektra pacientů s neurogenní dysfunkcí při nedostatečné evakuaci moče je **čistá intermitentní autokatetrizace (ČIAK)**.⁽³⁵⁾ Podle EAU guidelines je průměrná frekvence katetrizace 4–6krát denně, s maximálním objemem do 400–500 ml (podle P_{det} při cystometrii). Používají se katetry velikosti 12–16 Charr s použitím lubrikačního gelu nebo potažené hydrofilní vrstvou.⁽³⁶⁾ U pacientů odkázaných na ČIAK/ČIK je výskyt epizod alespoň jedné symptomatické uroinfekce u 74,8 až 88 %, přičemž použití hydrofilních katetrů nemá vliv na incidenci asymptomatické bakteriurie, ale snižuje počet epizod symptomatické uroinfekce.⁽³⁷⁾ Podle EAU guidelines se standardně profylaktická antibiotická terapie při autokatetrizaci nedoporučuje.

APLIKACE BOTULOTOXINU

Pacienti, u nichž selhala primární farmakologická léčba (jedná se především o skupinu pacientů s hyperaktivitou detrusoru a pak také detrusoro-sfinkterickou dyssynergií), jsou indikováni k aplikaci botulinumtoxinu. Principem aplikace botulinotoxinu je přímý útlum detrusorové kontraktility.⁽⁴²⁾ Na trhu je k dispozici v této indikaci schválený onabotulinumtoxinA (Botox®). Za endoskopické kontroly se aplikuje difúzně celkem do 20–30 míst v detrusoru, uzávěrový mechanismus zůstává intaktní. Doporučená dávka pro pacienty s RS je 200 UI, u pacientů s vyšším rizikem retence moče lze aplikovat i nižší dávku 100 UI. V jedné z největších studií dospěli autoři k závěru, že 35 % a 42 % pacientů po aplikaci onabotulinotoxinu (200 UI a 300 UI) dospělo k ČIAK. Navíc během prvních 12 týdnů mělo 18–28 % pacientů uroinfekci.⁽³⁹⁾

Výkon lze provést i ambulantně. Po aplikaci botulinotoxinu lze očekávat redukci epizod urgentní inkontinence přibližně u 50 % pacientů, signifikantní zvýšení cystometrické kapacity a pokles maximálního detrusorového tlaku během kontrakce.⁽⁴⁰⁾

Kontraindikací k aplikaci botulinumtoxinu je současné onemocnění myasthenia gravis, nízkokompliantní močový měchýř s vazivovými strukturálními změnami a malým rozdílem mezi anatomickou a funkční kapacitou, gravidita a hemoragická diatéza. Za relativní kontraindikaci lze považovat současnou léčbu aminoglykosidovým antibiotikem.⁽⁴¹⁾

Při botulinotoxinem vyvolané reverzibilní paralýze svaloviny detrusoru může dojít i k retenci moče. V tomto případě je indikována ČIAK. Za horní hranici postmikčního rezidua moče k zahájení katetrizace se doporučuje 100 ml.⁽⁹⁾

NEUROMODULAČNÍ LÉČBA

Neurostimulace a neuromodulace představují vhodnou alternativu v případě selhání konzervativní terapie u pacientů s neurogenní dysfunkcí DCM. U pacientů s RS je jejich uplatnění relativně malé.⁽⁴²⁾

Elektrická neurostimulace označuje přímé řízení cílového orgánu elektrostimulací příslušného nervu. V urologii představuje tuto metodu **stimulace předních kořenů míšních** (sacral anterior root stimulation – SARS) v kombinaci se sakrální deafferentací. Jedná se o ekonomicky velmi náročnou metodu,

kteřá je indikována výhradně u pacientů s kompletní míšní lézí nad sakrálním mikčním centrem.⁽⁴³⁾

Druhou možností představuje **neuromodulační metoda**. Elektrickou neuromodulací nervových drah a nervového řídicího centra se snažíme obnovit normální aktivitu mikčního centra nebo odstranit tu patologickou, a tím nepřímo ovlivnit funkci cílového orgánu.

Z praktického hlediska rozlišujeme metody neinvazivní, miniinvazivní a invazivní. K **neinvazivním metodám** patří anogenitální a transkutánní neurostimulace, k **miniinvazivním** perkutánní stimulace nervus tibialis posterior a intravezikální elektrostimulace. K **invazivním metodám** řadíme sakrální neuromodulaci. U všech technik se používá nábojově vyvážený stejnosměrný elektrický proud s nízkou frekvencí.⁽⁴³⁾ Významný efekt na zlepšení symptomů dolních cest močových u pacientů s neurogení dysfunkcí lze dosáhnout také kombinací jednotlivých metod, jako např. elektrické stimulace s rehabilitací pánevního dna a EMG „biofeedback“ technikou.⁽⁴⁴⁾

CHIRURGICKÁ LÉČBA

Chirurgické invazivní řešení představuje v dnešní době pouze krajní možnost řešení. Uvádí se, že 7 % pacientů s RS i přes intenzivní terapii dospěje k chirurgickému řešení a jedná se obvykle o pacienty s refrakterní detrusoro-sfinkterickou dyssynergií.⁽⁴⁵⁾

Z možností chirurgického řešení v rámci problematiky RS lze uplatnit metody indikované obecně u neurogeních dysfunkcí. Cílem je zajistit nebo zlepšit jímací a vyprazdňovací funkci močového měchýře, ale především ochránit funkci horních močových cest.

Jímací funkci lze zlepšit **zvětšením kapacity močového měchýře** a to auto/augmentací (parciální myektomií detrusoru) nebo augmentací s využitím střevní kličky. Autoaugmentační techniky či vytvoření neoveziky jsou možnosti rezervované pro ty pacienty, u nichž jiné metody chirurgického řešení selhaly nebo nejsou vhodné. Podle prognózy pacienta a jeho celkového stavu (manuální zručnost, mentální stav pacienta a jeho celková compliance) pak pochopitelně individuálně volíme terapeutické možnosti.⁽⁴⁶⁾

K dispozici jsou i další chirurgické možnosti, jako je např. vytvoření kontinentní nebo inkontinentní derivace moče. Variant provedení kontinentní vezikostomie či heterotopické nebo ortotopické náhrady močového měchýře (neoveziky) je několik. U pacientů s neurogení dysfunkcí se však ortotopická kontinentní derivace indikuje zřídka. Obecně se nedoporučuje ani přímá implantace ureterů do gastrointestinálního traktu, vzhledem k jeho časté neurogení dysfunkci.⁽⁴⁷⁾ K evakuaci moče se pacient musí katetrizovat. U pacientů s omezenou zručností volíme katetrizaci stomií spíše než transuretrální cestou.

Řešení **sfinkterické insuficience** čili inkontinence je rezervováno pro pacienty pouze s kontrolovanou aktivitou detrusoru bez přítomného vezikoureterálního reflexu a je třeba eventuálně počítat s případnou autokatetrizací. Mezi operační metody, které vedou ke zlepšení inkontinence, řadíme aplikaci periuretrálních implantátů („bulking agents“), slingové a páskové operace, umělý svěrač uretry a rekonstrukci nebo uzavření hrdla močového měchýře.^(48, 49) Někteří autoři považují metodu aplikace **arteficiálního sfinkteru** uretry za zlatý standard v léčbě inkontinence při neurogení insuficienci svěrače, obvykle však není tato metoda pro pacienty s RS využívána.

Chirurgické možnosti nabízející snížení odporu výtokové části DCM jsou sfinkterotomie nebo inserce stentů. Princip endoskopické **sfinkterotomie** představuje relativně vhodné

řešení obstrukce DCM obzvláště u mužských pacientů s DSD po selhání konzervativních metod. Nutnost další intervence (sekundární sfinkterotomie) se popisuje až u 35 % a riziko selhání metody (ve smyslu recidivující uroinfekce, recidivy DSD či dilatace HCM) je až u 68 % pacientů.⁽⁵⁰⁾ Intrauretrální stent přináší vhodné, relativně dlouhodobé řešení při managementu „farmakologicky rezistentní“ DSD, včetně pacientů, kteří již absolvovali sfinkterotomii. Nejčastější komplikací jsou dislokace s následnou stenózou, litiáza nebo kalcifikace a u 8,5 % pacientů je nutná jeho extrakce. Výsledky jsou srovnatelné se sfinkterotomií, jisté výhody představuje kratší doba a menší náročnost výkonu a hospitalizace. Na druhé straně ale náklady s tím spojené a možné komplikace jsou jistým limitem. Obě metody jak sfinkterotomie, tak i inserce stentu mohou vést k různému stupni inkontinence a pacienti jsou pak odkázáni na inkontinenční pomůcky od vložek až po kondomový urinál. Metody jsou vhodné spíše jen pro pacienty s DSD při neschopnosti provádět autokatetrizaci.⁽⁵¹⁾

Inkontinentní derivace jsou podle EAU guidelines indikovány u pacientů, u nichž varianta ČIAK nebo ČIK není možná a kteří jsou limitováni těžkým pohybovým postižením. Nejčastější metodou je ureteroileostomie podle Brickera.⁽⁵²⁾

ZÁVĚR

Roztroušená skleróza je závažné autoimunitní onemocnění postihující zejména mladší věkové skupiny. Téměř u všech pacientů s RS onemocněním se vyvinou mikční potíže. Každý pacient s LUTS by měl být urologicky vyšetřen a dispenzarizován, pokud to stav vyžaduje. Otázkou zůstává včasná indikace k UDN vyšetření, protože víme, že symptomy DCM často s UDN nálezem nekorelují.

Management terapie příznaků dolních cest močových u pacientů s RS vede ke zlepšení kvality života pacienta, prevenci postižení horních cest močových a minimalizuje riziko recidivujících uroinfekcí. Každá akutní uroinfekce může vést ke zhoršení základního onemocnění s následným neurologickým deficitem a proto vyžaduje antibiotickou léčbu podle citlivosti. Se souhlasem imunologa lze aplikovat i imunomodulační léčbu včetně autovakcíny. Základem léčby neurourologických dysfunkcí je farmakoterapie a miniinvazivní metody jako ČIAK, neuromodulace a endoskopická aplikace botulotoxinu. Své místo v terapii urologických symptomů mírného a středního stupně u pacientů s RS má i behaviorální terapie. Při selhání všech konzervativních postupů jsou indikována chirurgická invazivní řešení. Benefit v léčbě pacienta s RS onemocněním představuje vzájemná mezioborová neurourologická spolupráce.

Prohlášení: autoři v souvislosti s tématem práce nemají střet zájmů.

Literatura:

1. **AMBLER, Z.** Roztroušená skleróza mozkomíšní. In **AMBLER, Z., et al.** *Základy neurologie: učebnice pro lékařské fakulty*. Galén, 2011, s. 221–226.
2. **ZAPLETALOVÁ, O.** *Léčba časných stadií roztroušené sklerózy mozkomíšní*. Remedia, 2009, 19, č. 3, s. 198–204.
3. **HORÁKOVÁ, D., VACHOVÁ, M.** Enviromentální rizikové faktory roztroušené sklerózy. In **HAVRDOVÁ, E., et al.** *Roztroušená skleróza*. Praha : Mladá fronta a. s., 2013, s. 102–116.
4. **VACHOVÁ, M.** *Epidemie roztroušené sklerózy ve světě*. *Cesk Slov Neurol*, 2012, 75/106, č. 6, s. 701–706.
5. **DUFEK, M.** *Roztroušená skleróza – EDSS (expanded disability status scale)*, tzv. Kurtzkeho škála. *Neurol praxi*, 2011, 12(Suppl. G), s. 6–9.
6. **KURTZKE, JF.** *Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)*. *Neurology*, 1983, 33, No. 11, p. 1444–1452.

- 7. ZEMANOVÁ, M., ZACHOVAL, R., VLKOVÁ, J., et al.** Neurogenní dysfunkce dolních močových cest. In **KOLEKTIV AUTORŮ.** *Neurologie*. Praha: Triton, 2005. © 2007 MedicaBaze.cz.
- 8. KRHUT, J.** *Inervace močových cest*. In **KRHUT, J., et al.** *Neurourologie* Praha: Galén, 2005, s. 9–10.
- 9. FOWLER, C.J., PANICKER, J.N., DRAKE, M., et al.** *A UK consensus on the management of the bladder in multiple sclerosis*. Postgraduate medical journal, 2009, 85, p. 552–559.
- 10. YOSHIMURA, N., CHANCELLOR, M.B.** *Physiology and Pharmacology of the Bladder and Urethra*. In *Campbell- Walsh Urology*, 10th Edition. Elsevier, 2012, p. 1800–1833.
- 11. RHUT, J.** Patofyziologie neurogenního měchyře. In **KRHUT, J., et al.** *Neurourologie*. Praha: Galén, 2005, s. 13–14.
- 12. PANNEK, J., BLOK, B., CASTRO-DIAZ, D., et al.** *Guidelines in Neuro-Urology*. In *EAU Guidelines 2014*. Dostupné a: URL| <https://uroweb.org/wp-content/uploads/21-Neuro-Urology>
- 13. MADERSBACHER, H.** *The various types of neurogenic bladder dysfunction: an update of current therapeutic concepts*. Paraplegia, 1990, 28, No. 4, p. 217–229.
- 14. ARAKI, I., MATSUI, M., OZAWA, K., et al.** *Relationship of bladder dysfunction to lesion site in multiple sclerosis*. The Journal of urology, 2003, 169, No. 4, p. 1384–1387.
- 15. ZÁMEČNÍK, L., NOVÁK, K., SOUKUP, V., et al.** *Závisí vývoj dysfunkce mikce u roztroušené sklerózy na typu neurologické léčby?* Cesk Slov Neurol N, 2007, 70, č. 6, s. 687–691.
- 16. GROEN, J., PANNEK, J., CASTRO DIAZ, D., et al.** *Summary of European Association of Urology (EAU) Guidelines on Neuro-Urology*. European urology, 2016, 69, No. 2, p. 324–333.
- 17. WHEELER, J.S., Jr., SIROKY, M.B., PAVLAKIS, A.J., et al.** *The changing neurologic pattern of multiple sclerosis*. The Journal of urology, 1983, 130, No. 6, p. 1123–1126.
- 18. AMARENCO, G., DE SEZE, M., RUFFION, A., et al.** *Clinical and urodynamic evaluations of urinary disorders in multiple sclerosis*. Annals of physical and rehabilitation medicine, 2014, 57, No. 5, p. 277–287.
- 19. MANACK, A., MOTSKO, S.P., HAAG-MOLKENTELLER, C., et al.** *Epidemiology and healthcare utilization of neurogenic bladder patients in a US claims database*. Neurourology and urodynamics, 2011, 30, No. 3, p. 395–401.
- 20. FLETCHER, S.G., DILLON, B.E., GILCHRIST, A.S., et al.** *Renal deterioration in multiple sclerosis patients with neurovesical dysfunction*. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England), 2013, 19, No. 9, p. 1169–1174.
- 21. KRHUT, J., HRADILEK, P., ZAPLETALOVA, O.** *Analysis of the upper urinary tract function in multiple sclerosis patients*. Acta neurologica Scandinavica, 2008, 118, No. 2, p. 115–119.
- 22. KRHUT, J., HRADILEK, P., MAINER, K., et al.** *Nové schéma v diagnostice a terapii dysfunkcí dolních močových cest u pacientů s roztroušenou sklerózou*. Urol pro praxi, 2005, 6, č. 5, s. 209–212.
- 23. DEL POPOLO, G., PANARIELLO, G., DEL CORSO, F., et al.** *Diagnosis and therapy for neurogenic bladder dysfunctions in multiple sclerosis patients*. Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology, 2008, 29 Suppl. 4, p. 352–355.
- 24. DILLON, B.E., LEMACK, G.E.** *Urodynamics in the evaluation of the patient with multiple sclerosis: when are they helpful and how do we use them?* The Urologic clinics of North America, 2014, 41, No. 3, p. 439–444.
- 25. PANICKER, J.N., FOWLER, C.J., KESSLER, T.M.** *Lower urinary tract dysfunction in the neurological patient: clinical assessment and management*. The Lancet Neurology, 2015, 14, No. 7, p. 720–732.
- 26. NICE Guidance: Urinary incontinence in neurological disease: assessment and management 2012.** Dostupné <https://www.nice.org.uk/guidance/cg148?unlid=10621152432016101414165327>.
- 27. LUCIO, A.C., CAMPOS, R.M., PERISSINOTTO, M.C., et al.** *Pelvic floor muscle training in the treatment of lower urinary tract dysfunction in women with multiple sclerosis*. Neurourology and urodynamics, 2010, 29, No. 8, p. 1410–1413.
- 28. VAN REY, F., HEESAKKERS, J.** *Solifenacin in multiple sclerosis patients with overactive bladder: a prospective study*. Advances in urology, doi:10.1155/2011/834753. Epub 2011 May 5.
- 29. ZÁMEČNÍK, L.** Symptomatická terapie roztroušené sklerózy – Mikční potíže. In **HAVRDOVÁ, E., et al.** *Roztroušená skleróza*. Praha: Mladá Fronta, 2013, s. 378–382.
- 30. OTSUKI, H., KOSAKA, T., NAKAMURA, K., et al.** *Beta3-adrenoceptor agonist mirabegron is effective for overactive bladder that is unresponsive to antimuscarinic treatment or is related to benign prostatic hyperplasia in men*. International urology and nephrology, 2013, 45, No. 1, p. 53–60.
- 31. MAHADEVA, A., TANASESCU, R., GRAN, B.** *Urinary tract infections in multiple sclerosis: under-diagnosed and under-treated? A clinical audit at a large University Hospital*. American journal of clinical and experimental immunology, 2014, 3, No. 1, p. 57–67.
- 32. ZÁMEČNÍK, L.** Mikční a sexuální poruchy. In **HAVRDOVÁ, E., et al.** *Roztroušená skleróza*. Praha: Mladá Fronta, 2013, s. 125–131.
- 33. MOORE, K.N., MURRAY, S., MALONE-LEE, J., et al.** *Rapid urinalysis assays for the diagnosis of urinary tract infection*. British journal of nursing (Mark Allen Publishing), 2001, 10, No. 15, p. 995–1001.
- 34. RAKUSA, M., MURPHY, O., MCINTYRE, L., et al.** *Testing for urinary tract colonization before high-dose corticosteroid treatment in acute multiple sclerosis relapses: prospective algorithm validation*. European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies, 2013, 20, No. 3, p. 448–452.
- 35. HANUŠ, T.** *Intermitentní katetrizace močového měchyře*. Čas Lék Čes, 1983, 122, s. 1135–1137.
- 36. KRHUT, J.** Intermitentní katetrizace. In **KRHUT, J. editor.** *Neurourologie*. Praha: Galén, 2005, s. 37–40.
- 37. ŠÁMAL, V., KYRIÁNOVÁ, A., ŠRÁM, J., ET AL.** *Čistá intermitentní autokate-trizace u neurogenních dysfunkcí dolních močových cest po spinálním poranění. Porovnávací výsledků při použití hydrofilních a standardních PVC katetrů*. Ces Urol, 2011, 15, č. 4, s. 229–236.
- 38. SCHURCH, B., CARDA, S.** *OnabotulinumtoxinA and multiple sclerosis*. Annals of physical and rehabilitation medicine, 2014, 57, No. 5, p. 302–314.
- 39. GINSBERG, D., GOUSSE, A., KEPPELNE, V., et al.** *Phase 3 efficacy and tolerability study of onabotulinumtoxinA for urinary incontinence from neurogenic detrusor overactivity*. The Journal of urology, 2012, 187, No. 6, p. 2131–2139.
- 40. SCHURCH, B., DE SEZE, M., DENYS, P., et al.** *Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study*. The Journal of urology, 2005, 174, No. 1, p. 196–200.
- 41. KRHUT, J.** Aplikace botulotoxinu do detruzoru. In **KRHUT, J. editor.** *Neurourologie*. Praha: Galén, 2005, s. 44–46.
- 42. KRHUT, J.** Neinvazivní neuromodulace a neurostimulace. In **KRHUT, J. editor.** *Neurourologie*. Praha: Galén, 2005, s. 46–47.
- 43. REJCHRT, M.** *Využití neuromodulace v léčbě dysfunkcí dolních cest močových*. Ces Urol, 2012, 16, č. 1, s. 5–12.
- 44. MCCLURG, D., ASHE, R.G., LOWE-STRONG, A.S.** *Neuromuscular electrical stimulation and the treatment of lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis – a double blind, placebo controlled, randomised clinical trial*. Neurourology, 2008, 27, No. 3, p. 231–237.
- 45. SIRLS, L.T., ZIMMERN, P.E., LEACH, G.E.** *Role of limited evaluation and aggressive medical management in multiple sclerosis: a review of 113 patients*. The Journal of urology, 1994, 151, No. 4, p. 946–950.
- 46. GOUGH, D.C.** *Enterocystoplasty*. BJU international, 2001, 88, No. 7, p. 739–743.
- 47. CASTRO-DIAZ, D., BARRET, D., GRISE, P.** *Surgery for the neuropathic patient*. In **ABRAMS, P., KHOURY, S., WEIN, A.** *Incontinence*. Plymouth: Health Publication, 2002.
- 48. KRHUT, J.** *Dysfunkce typu A (hyperaktivní detrusor + hyperaktivní sfinkter) - operační metody léčby*. In **KRHUT, J. editor.** *Neurourologie*. Praha: Galén, 2005, s. 49–66.
- 49. ŽENIŠEK, J.** *Novinky v léčbě stresové inkontinence u mužů*. Urol pro praxi, 2014, 12, č. 2, s. 68–71.
- 50. PAN, D., TROY, A., ROGERSON, J., ET AL.** *Long-term outcomes of external sphincterotomy in a spinal injured population*. The Journal of urology, 2009, 181, No. 2, p. 705–709.
- 51. SEOANE-RODRIGUEZ, S., SANCHEZ, R.L.J., MONTOTO-MARQUES, A., et al.** *Long-term follow-up study of intraurethral stents in spinal cord injured patients with detrusor-sphincter dyssynergia*. Spinal cord, 2007, 45, No. 9, p. 621–626.
- 52. SCHWARTZ, S.L., KENNELLY, M.J., MCGUIRE, E.J., et al.** *Incontinent ileo-vesicostomy urinary diversion in the treatment of lower urinary tract dysfunction*. The Journal of urology, 1994, 152, No. 1, p. 99–102.

e-mail: zuzana.valova@vfn.cz

Terapie urolitiázy na začátku 21. století

MUDr. Vladimír Vobořil

Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Urologická klinika

SOUHRN

Endourologie je moderní urologickou metodou, která je využívána k diagnostice a terapii, při zachování minimální invazivity. Využívá v maximální míře nejnovějších technologií z oblasti optiky a zpracování kovů a plastů. Z hlediska chirurgické léčby litiázy je možno rozdělit endoskopické výkony na endoluminální, vedené přirozenými tělními vstupy, a perkutánní. V souvislosti s léčbou litiázy není možno se nezmínit o extrakorporální litotrypsi rázovou vlnou. Endoskopické metody používané pro operační léčbu litiázy jsou perkutánní extrakce litiázy, semirigidní a flexibilní ureteroskopie. V současné době pozorujeme mírný ústup v používání mimotělní rázové vlny, resp. zpřísnění indikací k této léčbě.

KLÍČOVÁ SLOVA

urolitiáza • LERV • PEK • ureteroskopie

SUMMARY

Vobořil, V. Therapy of urolithiasis at the beginning of the 21st century
Endourology is a modern surgical approach used in both diagnostics and therapy with advantage of minimal invasiveness. It utilizes newest technologies in optical engineering and metal and plastics manufacturing. Endoscopic procedures used for stone treatment can be divided into two groups. Endoluminal procedures using natural orifices to approach the lithiasis including semirigid and flexible ureteroscopy and percutaneous procedures like percutaneous nephrolithotomy (PCNL). It is also very important to mention extracorporeal shockwave lithotripsy (ESWL) which plays an important role in stone management. Although a shift towards endoscopic procedures and stricter limits for the ESWL indications are noticeable recently.

KEY WORDS

urolithiasis • extracorporeal shockwave lithotripsy (ESWL) • percutaneous nephrolithotomy (PCNL) • ureteroscopy

DIAGNOSTIKA LITIÁZY

V současné době využíváme k diagnostice urolitiázy klasické rentgenové a ultrasonografické metody a CT vyšetření. Nukleární magnetická rezonance se k detekci litiázy nevyužívá pro špatné prostorové rozlišení, zvláště u ureterolitiázy. Nativní MR vyšetření v silně vážených T2 sekvencích zobrazí moč ve vývodných cestách jako hypersignální. Pokud není dosaženo dostatečné náplně např. močovodu, lze následně po podání kontrastní látky, diuretika a spazmolytika jeho zobrazení zlepšit. MR urografií lze dobře zobrazit rozšíření dutého systému ledviny (městnání), striktury ureteru, vrozené anomálie, divertikly močového měchýře, neovesiku (pooperační stavy) a uroteliální novotvary.

Je třeba si uvědomit, že existují určité rozdíly mezi diagnostikou akutních stavů způsobených litiázou a vyšetřením, kdy plánujeme operační zákrok pro známou litiázu. Dnes neexistuje pracoviště, ani lůžkové, ani ambulantní, které by nedisponovalo alespoň základním ultrazvukovým (UZ) diagnostickým přístrojem. Při renální kolice je UZ vyšetření nezbytné, krom litiázy v dutém systému ledviny či dilatovaném močovodu, a to jak v oblasti subrenální, tak i juxtavezikální, je velmi přínosnou a neinvazivní metodou. Samozřejmě nás informuje o stupni dilatace dutého systému ledviny.

Nativní snímek břicha v rozsahu od kraniálního okraje ledvin až po symfýzu se používá jako základní vyšetření k vyloučení kontrastní urolitiázy, která se zobrazí jako „stínek“ kalcifikační sytosti v průběhu vývodných močových cest. Velmi často však je obraz nejednoznačný, a proto nelze odlišit např. flebolity v pánvi od urolitiázy. Často je obraz rušen sumací náplně střevních kliček, kdy nemusí být patrné kontury ledvin a kontrastní urolitiázu pak rovněž nelze spolehlivě vyloučit. Nekontrastní konkrementy (bez obsahu kalcia) nelze zobrazit.

Intravenózní urografie – kontrastní vyšetření dutého systému ledvin, močovodů a močového měchýře po intravenózním podání jódové kontrastní látky. Vyšetření začíná zhotovením nativního nefrogramu (viz výše). Po podání kontrastní látky je zhruba od třetí minuty patrné vylučování kontrastní látky ledvinami a následně transport kontrastní moči ve formě močových vřetének uretery do močového měchýře. Hodnotí se kontury, uložení, velikost ledvin, strukturální změny kalichopánvičkového systému, včasnost a přiměřenost vylučování (stranové porovnání), šíře ureterů, náplň močového měchýře před a po mikci. Při omezené přehlednosti, např. při sumaci se střevním obsahem, je nutno zhotovit tomogramy. V dnešní době je vyšetření postupně nahrazováno CT vylučovací urografií, ale svou cenu si zachovává, a to zvláště pro dobrý odhad velikosti litiázy a jejího uložení v dutém systému ledviny. Při komplikovaném dendritickém systému pomohou tzv. vytočené snímky v mírně šikmých projekcích.

CT vyšetření: jednou z mála indikací nativního CT břicha a pánve je nativní CT nefrogram k vyloučení urolitiázy. Kromě konkrementů ve vývodných cestách močových, které jinak nemusí být vidět na nativním nefrogramu, lze zhodnotit městnání v dutém systému ledvin, korové cysty ledvin, volnou tekutinu v pánvi. Hodnocení parenchymatózních orgánů dutiny břišní bez podání kontrastní látky je však jen zcela orientační.

CT vylučovací urografie: vyšetření je obvykle prováděno jako odložená fáze při CT vyšetření břicha a malé pánve cca 5 minut po nitrožilní aplikaci jódové kontrastní látky, kdy dochází k opacifikaci moče a tedy i vývodného systému, ve kterém se zobrazuje litiáza. Krom litiázy a dutého systému lze rovněž odlišit centrální cysty od rozšíření dutého systému (cysty neenhancují), vývojové anomálie (zdvojení dutého systému, ureter fissus,

Tab. 1 ESWL cystinové litiázy

Velikost litiázy	Stone-free (%) podle Kachela	Stone-free (%) podle Katze
do 10 mm	66	-
do 15 mm	50	75
nad 15 mm	0	33

(Upraveno podle různých autorů)

ureter duplex), slizniční patologie (zejména uroteliální karcinom), únik moči z dutého systému po traumatech (urinom). Na základě těchto vyšetření, eventuálně jejich kombinací, lze získat přehled o poloze, tvaru a velikosti nefrolitiázy i ureterolitiázy a bezpečně provést zamýšlený typ operace.

EXTRAKORPORÁLNÍ LITOTRYPSE RÁZOVOU VLNOU (LERV, ESWL)

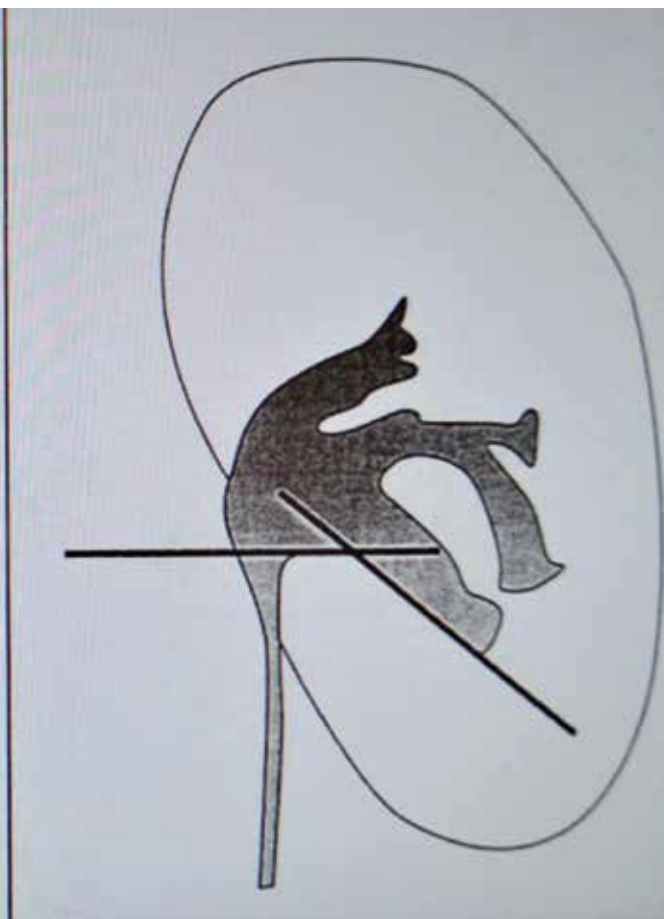
Objevení principu rázové vlny je datováno do padesátých let minulého století, kdy byl vyvinut přístroj k endoskopickému drcení cystolitiázy, který elektrohydraulickou generací rázové vlny dezintegroval konkrement v močovém měchýři naplněném irigační tekutinou. Podmínkou byl přímý kontakt zdroje s konkrementem. V roce 1976 začala německá firma Dornier vyvíjet mimotělní litotryptor a v roce 1984 byl schválen typ HM-3 k použití v Evropě, USA a Japonsku. Od této chvíle se změnila strategie léčby litiázy. Dříve běžně používané otevřené zákroky ustoupily do pozadí a jsou využí-

vány extrémně vzácně, neboť i kompletní odlitkovou litiázu lze vyřešit kombinací LERV a endoskopických metod. Rázová vlna se šíří ve vodním prostředí, její významnou vlastností je prudký nárůst tlaku v krátkém času. První generátor rázové vlny u přístroje Dornier HM3 byl elektrohydraulický, v poměrně krátkém časovém úseku se objevily generátory elektromagnetický a piezoelektrický a všechny tři typy generátorů jsou používány dodnes, v největší míře elektromagnetický a piezoelektrický, a to i přesto, že generátor přístroje HM3 je dodnes považován za jeden z nejkvalitnějších. I v České republice byl zkonstruován originální litotryptor s elektrohydraulickým generátorem a jsou pracoviště, která jej úspěšně používají dodnes. Laboratorní vyšetření k mimotělní litotryp-

Tab. 2 Úspěšnost léčby dolní kalikolitiázy (v procentech)

ESWL	Stone-free	Opakování výkonu	Následný výkon
pod 10 mm	71	6	0
do 20 mm	68	18	9
nad 20 mm	33	67	83
PEK			
pod 10 mm	100	0	0
do 20 mm	83	0	8
nad 20 mm	91	0	27

(Upraveno podle různých autorů)

**Obr. 1** Dolní kalich vhodný pro LERV

psi zůstávají již mnoho let neměnná, zaměřená především na koagulační parametry a bakteriologické vyšetření moči. Kontraindikace zůstávají stejné, gravidní ženu nikdo k LERV neindikuje a stejně tak neindikuje pacienta s koagulopatií. Při aneuryzmatu břišní aorty s kalcifikacemi je třeba dodržet určité podmínky bezpečnosti. Riziko litotrypse v oblasti blízké aneuryzmatu aorty i bez kalcifikací jistě existuje, jak dokládají případy trombózy femorální artérie a trombózy ilické vény po litotrypsi v malé pánvi. Jako predispoziční faktor je udávána ateroskleróza. Od původní kontraindikace ESWL u pacientů s pacemakerem bylo již dávno upuštěno po mnoha bezproblémových zákrocích za použití triggeru. Konzultace kardiologa je podmínkou, nejdůležitější je typ kardiostimulace.

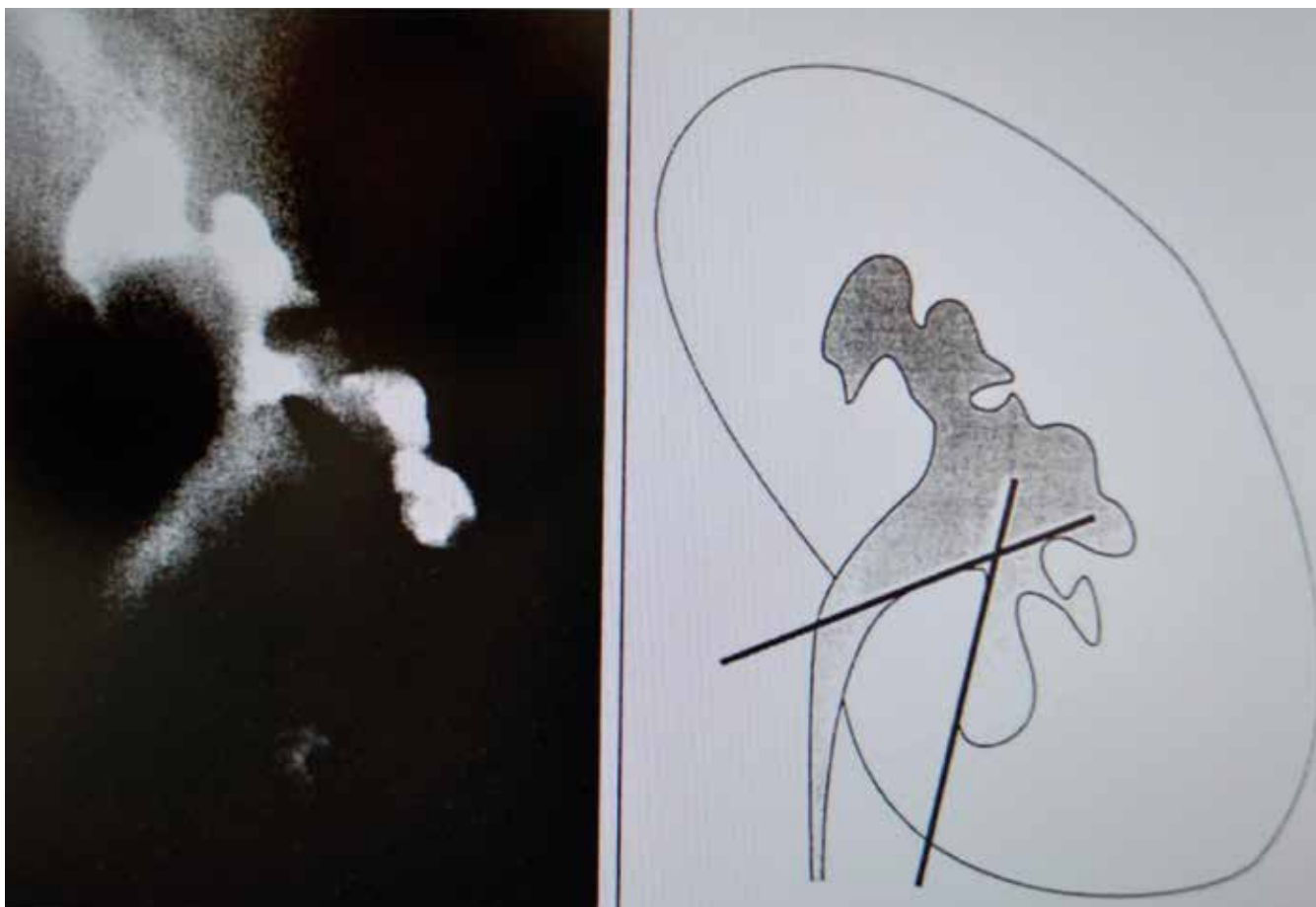
Pokud se odborníci rozcházel v tom, zdali zákrok při ureterolitiáze bude úspěšný při litotrypsi *in situ*, případně zdali je lépe relokovat konkrément zpět do dutého systému ledviny (push and bang) a dokládali výhody jednotlivých metod ve svých statistikách, dnes jednoznačně převládá názor, že litotrypse ureterolitiázy je nejúčinnější časné po jejím zjištění a po odeznění příznaků renální koliky.

Zavedením mimotělní litotrypse vstoupila do urologického slovníku fráze „stone-free rate“. Je to veličina udávaná v procentech a značí, jaké množství konkrémentů skončilo v určitém časovém období po intervenci úplným odchodem ze sběrného či odvodného močového systému. V případě úspěšnosti dezintegrace jsou dnes uváděny práce, které se pomocí CT snaží diagnostikovat složení konkrémentu a následně zvolit vhodný typ operace.⁽¹⁾ Je známo, že kalcium oxalát monohydrát je povětšinou hůře

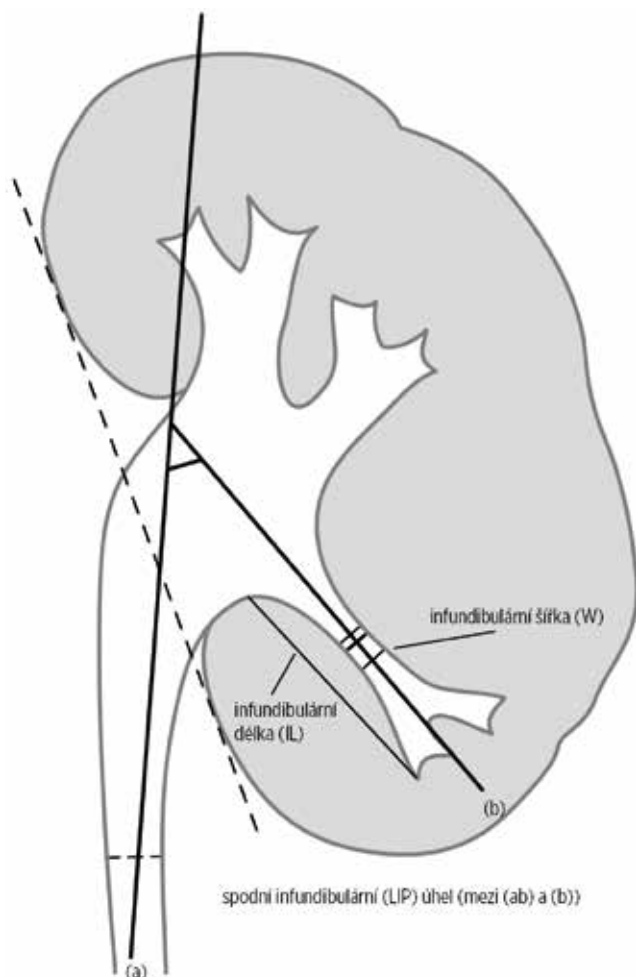
Tab. 3 Frekvence rázových vln při ESWL při sledování půl roku a déle (Model S, Dornier MedTech)⁽⁴⁾

frekvence	70/min	100/min
stone-free rate (%)	67	25,5
počet rázů k dezintegraci	3045	4414
opakování výkonu (%)	22	45
následná instrumentace (%)	12	29

dezintegrovatelný než ostatní kontrastní konkrémenty, resp. drť je po dezintegraci příliš hrubá. Následný výkon, nejčastěji ureteroskopie, při velkém množství hrubé drti v močovoedu je potom oříškem. Snad jen cystinovou litiázu, která je svou skladbou jen obtížně fragmentovatelná pomocí ESWL, lze diagnostikovat v ideálním případě pomocí chemického vyšetření moči, která je kyselá, a konkrément je víceméně kontrastní. Cílem extrakorporální litotrypse je dokonalá dezintegrace konkrémentu a kompletní odchod drti močovými cestami společně s močí (Tab. 1). Základním pooperačním monitoringem je hemodynamická stabilita. Častější je pokles krevního tlaku vlivem peroperační analgezie a sedace. Je nutno sledovat peritoneální příznaky a stav kůže v oblasti průchodu rázové vlny. Makroskopická hematurie je pravidlem, je třeba kontrolovat první porce moči. Hematurie je způsobena spíše traumatem ledviny než fragmenty konkrémentu. Ve většině případů odezní do dvou dnů. Pokud trvá déle a je masivní, je nutno uvažovat o větší traumatizaci parenchymu s krvácením do dutého



Obr. 2 Dolní kalich nevhodný pro LERV



Obr. 3 Sledované parametry dolního kalichu Ilustrace Jiří Hlaváček

systému. Nauzea, zvracení, silné bolesti, případně febrilie, jsou známkou obstrukce močových cest, febrilie značí infekci moči a při obstrukci počínající urosepsi. Infekce může vzniknout pomnožením bakterií z dezintegrovaneho konkrémentu i při předoperačně negativním močovém nálezu. Nejčastější komplikací je tzv. „steinstrasse“, podle německých autorů, tedy nahromadění drti ve fyziologických zúženích močovodu, nejčastěji v dolní polovině močovodu. Asymptomatická steinstrasse bez výrazného městnání je sledována, případně konzervativně léčena (spazmolytika, antiedematózní preparáty). Pokud se přidají bolesti a febrilní stavy, je nutná intervence. Nekomplikovanou a suverénní metodou při hydronefróze je perkutánní punkční nefrostomie. Při derivaci moči dojde k tonizaci močovodu a fragmenty často odejdou spontánně. Pokud nedojde k uvolnění močovodu, následuje antegrádní endoskopická manipulace, sondáž močovodu, inserce stentu a ureteroskopická extrakce.

Výsledky jsou na většině pracovišť hodnoceny tři měsíce po léčbě, je udáván kompletní stone free rate. Vzhledem k tomu, že ideální stone-free rate je 100%, je logické, že získáváním zkušeností se zmenšuje indikační velikost konkrémentů vhodných pro LERV. Jestliže v počátcích se prováděla tripe prakticky bez omezení velikostí litiázy, před 10 lety se již doporučovala velikost konkrémentu pod 20 mm v průměru, v současné době klesla pod 15 mm. Pooperační komplikace se pohybují okolo 15 %, narůstají přímo úměrně s velikostí konkrémentu. Problematická

dezintegrace ureterolitiázy je uváděna od SI skloubení k měchýři. Současným trendem je – pokud pracoviště disponuje mimotělním litotryptorem a ovládá ureteroskopii – ponechat rozhodnutí typu výkonu na pacientovi, který musí být důkladně obeznámen s oběma metodami. Problematika dolního kalichu je myslím dostatečně známá, procento odchodu drti po LERV je výrazně nižší, než z jiné části ledviny. Jen pro zopakování: po ESWL se uplatňuje gravitační efekt, hrubší drt neodchází. SWL je vhodná pouze v případě, že úhel mezi krčkem kalichu a pánvičkou je větší než 90 stupňů. Při úhlu větším než 90 stupňů je stone free rate 75 %, při úhlu menším než 90 stupňů jen 25 % (Sampaio). Při PEK je stone free rate 90 %, ESWL 59 % – bez posouzení úhlu (Lingeman) (Tab. 2, Obr. 1, Obr. 2).

Někteří autoři posuzují ještě další dvě veličiny, a to šířku krčku kalichu a délku kalichu. Tedy shrnuto: pro ESWL úhel kalichu s močovodem nad 70 stupňů, lépe tupý, délka kalichu pod 3 cm, nejužší místo krčku kalichu nad 5 mm (Obr. 3). Moderní metodou řešení litiázy dolního kalichu je metoda RIRS (retrograde intrarenal surgery). Flexibilní ureteroskop zavedený antegrádně do pánvičky a následně dolního kalichu a dezintegrace litiázy pomocí laseru, jehož vlákno je jediné z používaných kontaktních litotryptorů flexibilní. Pomocí holmiového laseru s dostatečnou kapacitou dochází nejen k dezintegraci, ale také vaporizaci kamene. Pokud se pohybuje průměrně odchod drti z dolního kalichu po LERV okolo 66 %, tak po RIRS v 80 %.

Pro dětskou urolitiázu je mimotělní litotrypse stále metodou volby, je nejbezpečnější, s převážně bezproblémovým odchodem drti,⁽²⁾ u dětské ureterolitiázy se pohybuje stone free rate okolo 95 %, opakování výkonu v 16 % při sledování 3 měsíce.⁽³⁾ Preferovaná taktika samotného výkonu, a to nejen u dětí, je v současné době taková, že frekvence rázových vln by se měla blížit 60 rázům za minutu (Tab. 3).⁽⁴⁾

Voltáž by měla mít vzestupnou tendenci. Slabší voltáže naruší povrch kamene a poté vyšší dokonají dezintegraci na jemnou drt. Vzestupná voltáž též šetří parenchym ledviny. Výsledky některých pracovišť těmto postupům dávají za pravdu (Tab. 4).⁽⁵⁾ V poslední době jsou prováděny pokusy *in vitro*, které mají zamezit nebo maximálně omezit vznik kavitačního efektu ve tkáni, kterou prochází rázová vlna a docílit tak maximální účinnosti všech rázových vln po sobě jdoucích. Jedná se o akustický odstraňovač bublin (acoustic bubble removal), který je umístěn kolmo na dráhu rázové vlny a míří do ohniska. Studie jsou v počátcích, použití *in vivo* je prozatím nemožné.⁽⁶⁾

PERKUTÁNNÍ EXTRAKCE KONKRÉMENTU

První pokusy o punkci pánvičky perkutánní technikou provedl Goodwin v roce 1950, kdy naslepo napunktoval dutý systém ledviny jehlou a provedl tak odlehčovací výkon při hydronefróze. V sedmdesátých letech se postupně rozvíjí technika punkce a extrakce, přesto jsou perkutánní výkony prováděny pouze u pacientů riskantních pro nefrolitotomii. V roce 1982 Fernström a Johansson provedli první dilataci punkčního

Tab. 4 Lepší dezintegrace a šetrnější výkon (sledování mikroalbuminu a beta₂-mikroglobulinu před a po ESWL) ve skupině stoupající voltáže proti voltáži fixní (DoLi 50, Dornier MedTech)⁽⁵⁾

500 RV/14 kV + 1000 RV/16 kV + 1000 RV/18 kV	SFR po 1 měsíci 81 %
2500 RV/18 kV	SFR po 1 měsíci 48 %

RV – rázová vlna, kV – kilovolt, SFR – stone-free rate



Obr. 4 Mimoselární litotryptor III. generace

kanálu pro extrakci litiázy. Dilatace byla prováděna během sedmi dnů na průměr potřebný k extrakci. Klasickou perkutánní extrakci, jak ji známe dnes, provedli Alken a Wickham v roce 1981. Důležité bylo zjištění že – přestože dilatace probíhá parenchymem ledviny – ke krvácení do retroperitonea dochází v minimálním počtu případů.

V osmdesátých letech se perkutánní extrakce konkrementů stává naprosto rutinní metodou pro všechny typy a velikosti konkrementů, snad s výjimkou odlitkových litiáz, u kterých ještě stále převládají otevřené přístupy. To se však záhy mění a v dnešní době prakticky neexistuje otevřená operace pro nefrolitiázu.

Dutý systém ledviny se člení na tři skupiny hlavních kalichů, horní a dolní skupina kalichů má mnoho variací, střední se většinou dělí jen na přední a zadní. Kaye analyzoval CT scany retroperitonea a vytvořil dva modely dolních kalichů:

Brödelův typ, který se vyskytuje u 69 % pravých ledvin, a Hodsonův typ, který se vyskytuje u 79 % levých ledvin. Tato čísla vyjadřují procento dolních kalichů mířících dorzálně. Jak je vidět, poloha na břicho je pro snadný přístup ideální. Renální artérie se dělí na dvě hlavní, přední zásobuje přední plochu a konvexitu, zadní zásobuje zadní plochu. Přední se dělí na čtyři segmentární artérie, zadní se nedělí, ale je značně silná. Padesát procent ledvin má tuto artérii mezi středním a horním kalichem. Segmentární artérie se dělí na interlobární, ty na interlobulární. Z nich odstupují kolmo aa. arquatae a obtáčejí krčky kalichů. Při punkci a dilataci jsou nejčastěji zasaženy aa. arquatae, a to zvláště v případě, pokud není vpich cílen přímo na

periferii kalichu. Krvácení do systému po dilataci samozřejmě znesnadňuje orientaci a stoupá riziko iatrogenního a-v shuntu. Absolutní kontraindikací perkutánního výkonu jsou krvácivé stavy, relativní kontraindikací je neléčená infekce. Při obstrukční litiáze s močovou infekcí je vhodné provést výkon dvoudobě, v první fázi provést dekompresi systému punkční nefrostomií a přeléčit infekci, ve druhé fázi dilatovat kanál a extrahovat litiázu.

Výkon začíná cystoskopickou sondáží močového ureterálního cévku do dutého systému ledviny, zavedením permanentního katétru a fixací ureterálního cévku ke katétru. Ureterálním katétretem napouštíme do dutého systému kontrastní medium, naše pracoviště používá společně s kontrastní látkou barvu (patentní modř) k odlišení dutého systému například od cysty. Pacienta přetáčíme do polohy na břicho, punktuje dutý systém ze zadní axilární čáry, kde je ledvina nejbližší povrchu těla. Poloha pacienta na břicho při déletrvajícím výkonu je nevhodná u obézních a starých pacientů a dále u pacientů s plicními komplikacemi. U těchto nemocných je lépe volit polohu s podloženou polovinou těla nebo přímo v poloze na boku. Některá pracoviště používají i polohu na zádech. Klasický perkutánní přístup je velmi riskantní u pánevní dystopie ledviny, přestože se horní kalich k punkci „nabízí“. V těchto případech je bezpečnější laparoskopický transperitoneální přístup. Punkce na horní kalich je riskantní pro poranění nitrobrříšních, částečně retroperitoneálně umístěných orgánů a plic. Plicní poranění je méně časté u punkce 10. mezižebřím (0–9 %), při punkci 11. mezižebřím je udávána incidence hydrotoraxu od 6 do 32 %.

V současnosti jsou běžně používány dva typy punkce. Nejčastěji je používána punkce pod rtg kontrolou, při přeplnění systému kontrastním médiem ureterální cévkou. Patrně nejvýhodnější je použití Mitty-Pollackovy jehly pro menší traumatizaci parenchymu ledviny. V případě, že nelze dutý systém zobrazit, upřednostňují někteří autoři dorzální punkci přímo na konkrement a po naplnění dutého systému kontrastní látkou nový vpich na kalich. Sonografická punkce se vyvíjela v závislosti na dokonalosti přístrojů. Je popsána punkce cysty ledviny v A sonografickém obraze, statický B obraz byl používán s jistými riziky při velké dilataci dutého systému. Rutinní se metoda stala zavedením B reálného obrazu, který umožňuje cílenou punkci kalichu s jistým výsledkem. Výhodou je možnost sledování špičky jehly během punkce. Přístroj s dopplerovským zobrazením se běžně nepoužívá, ale jeho použití omezuje rizika punkce větší cévy. Retrográdní punkce retrográdním nefrostomickým setem (Lawson I a II, Hunter-Hawkins) je indikována ve výjimečných případech, jako je gracilní nedilatovaný dutý systém, deformace dutého systému (Paramův sy), při malrotacích ledviny, podkovovité ledvině či odlitkové litiáze gracilního systému.

V dnešní době se používají tři typy dilatace.

Kovové teleskopické dilatátory podle Alkena mají výhodu v cenové dostupnosti a opakovaném použití, dobře drží směr vpichu, dobře tamponují krvácení parenchymu. Nevýhodou je riziko perforace pánevičky a použití fasciálního nože.

Balónový dilatátor poprvé použil Clayman v roce 1983, kdy použil balónový katétr k angioplastice. V roce 1985 vyvinul Ekelund speciální typ pro dilataci nefrostomického traktu. Výhodou je rychlost dilatace a krátká rtg expozice, nevýhodou je cena a nutnost použití fasciálního nože. Teflonové nebo polyuretanové plastické dilatátory jsou relativně levné, šetří tkáň a dilatují i fascii. Nevýhodou je možnost silnějšího krvácení během dilatace při výměně dilatátorů a riziko zalomení drátěného vodiče, neboť dilatace probíhá opakovaně na jednom vodiči. Amplatžův systém umožňuje dobrou tamponádu parenchymu během nefroskopie, nevýhodou byl slabý tlak irigace v systému, který však bezpečně řeší Rutnerův adaptér.

INDIKACE PERKUTÁNNÍHO PŘÍSTUPU

Před zavedením ESWL do terapie urolitiázy byl PEK prioritní metodou prakticky pro celé spektrum nefrolitiázy. Po zavedení extrakorporálních litotryptorů do praxe se její význam značně omezil, zvláště v prvních euforických letech před validním zhodnocením výsledků ESWL. V současné době pozorujeme návrat k perkutánní endoskopii ve vybraných, resp. správných indikacích:

Konkrementy

velký objem konkrementu

dolní kalikolitiáza

špatně dezintegrovatelná litiáza (cystin, whewellit)

blokuující nefrolitiáza, abnormality dutého systému

odlitková litiáza

Jiný důvod perkutánní endoskopie

1. endopyelotomie – primární – úspěch 85 %, sekundární 89 %, pro primární pyeloplastiku dnes jednoznačně volen laparoskopický přístup
2. perkutánní resekce tumoru dutého systému + aplikace antibiotik, antifungicidních preparátů, cytostatik a imunostimulancií
3. řešení obstrukce ureteru – v první fázi PNS, následně retrográdní manipulace snižuje riziko sepse

4. Whitakerův test

5. stent antegrádně – ca colli uteri, ca prostatae, ca vesicae

Do perkutánních metod ve 21. století přibýly techniky „mini-PEK“ (miniPERC) a „mikro-PEK“. V obou případech jde o minimalizovanou či miniaturizovanou variantu perkutánního přístupu. Při technice „mini“ se používá dilatace do 18 Ch a nástroj do 14 Ch u dospělých, používá se u konkrementů dolního kalichu, s dezintegrací holmiovým laserem nebo sonotrodou s odsáváním. Obě metody jsou dále používány jako doplňkové k perkutánnímu přístupu při odlitkové litiáze. Vícekalichové přístupy silným nástrojem (24–26 Ch) jednoznačně zhoršují renální funkce,⁽⁷⁾ více než tři vpichy neúměrně zvyšují riziko komplikací, zvláště krvácení.^(8, 9) Mikro-PEK s punkčním kanálem 9–12 Ch lze použít s výhodou u dětí a pro mimotělní litotrypsi rezistentní konkrementy pod 15 mm. Pro dětské pacienty používáme dilataci punkčního kanálu do 13 Ch u dětí do 6 let a hmotnosti do 24 kg, tamponující sheath (vnější plášť) 13 Ch a nástroj rigidní 7 Ch nebo flexibilní 8 Ch, případně dětský cystoskop. U dětí do 8 let kanál 14 Ch, nad 8 let 18 Ch nebo 21 Ch, při odlitkové litiáze až 24 Ch. U dětí je s úspěchem využíván odložený výkon o 48 h po založení nefrostomie, následná perkutánní extrakce nejlépe do 1 hodiny operačního času.

Perkutánní přístup se uplatňuje i při řešení cystolitiázy u dětských pacientů, ale nejen u nich. U dětí se používá přístup „mini“ nebo „mikro-PEK“ punkční epicystostomie s dilatací kanálu do potřebného rozměru, desintegrací a odsátím drti. Obrovskou výhodou je ponechání močové trubice bez intervence, nedochází proto k její traumatizaci s následnými komplikacemi.⁽¹⁰⁾

U dospělých pacientů při cystolitiáze nad 3 cm v průměru nebo při mnohočetné litiáze často operatér zvolil cystolitotomii. Byl veden snahou netraumatizovat močovou trubici a zkrátit čas operace. Při perkutánním přístupu je možno použít nástroj o dostatečné světlosti a dezintegrovat konkrement, nejlépe s odsátím fragmentů. Vzhledem k tomu, že litiáza je velmi častá u augmentovaných měchýřů, gastrocystoplastik s cévkovatelnými ventily, případně u neurogenních měchýřů, a tudíž je infekční, snahou je odstranit všechny fragmenty, aby nedocházelo k časné recidivě onemocnění. Novinkou je použití sáčku používaného při laparoskopických výkonech – „entrapment bag“ – nebo upraveného pro perkutánní výkony – „percsac“. Nejprve se konkrement do sáčku vmanipuluje, a v něm se pak provádí dezintegrace, fragmenty jsou v sáčku extrahovány z měchýře.⁽¹¹⁾

SEMIRIGIDNÍ URETEROSKOPIE

Uretery jsou tenkostěnné retroperitoneálně uložené trubice o vnitřním průměru okolo 12 Ch a délce u dospělého od 20 do 30 cm. Nejužší místo močovodu je v oblasti vezikoureterálního spojení v délce asi 2 cm. Další fyziologická zúžení v místě přechodu ilických cév a pelvioureterální junkce jsou relativní. První výkony se datují do počátku osmdesátých let dvacátého století. První přístroje s čočkovou optikou a vnějším průměrem 12–14 Ch vyžadovaly trpělivou manipulaci při inserci do močovodu, případně byla nutná dilatace vezikoureterální junkce. Tato praxe v dnešní době není nezbytná, neboť současné kompaktní přístroje s optikou a vedením světla pomocí skelných vláken mají průměr distálního konce od 6 do 10 Ch. Jejich atraumatický konec umožňuje bezproblémové zavedení nástroje po drátěném vodiči nebo ureterální cévce. Důležitá je světlost pracovního kanálu, která se u moderních nástrojů pohybuje od 4 do 6 Ch, některé mají dva kanály separovaně. To umožňuje zavedení



Obr. 5 Flexibilní ureteroskop s optickým čipem

nástroje a ještě například laserového vlákna, aniž by byl omezen průtok irigační tekutiny.

Předoperační příprava se neliší od ostatních urologických operací. Samotný výkon je prováděn v litotomické poloze, kontralaterální končetinu maximálně abdukujeme, při nedostatku místa ještě flektujeme v kyčelním kloubu. Vhodná je celková anestezie, zvláště při řešení proximálněji uložené litiázy. Pro operaci ureterolitiázy používáme nejčastěji semirigidní kompaktní nástroje, flexibilní pouze ve výjimečných případech proximální ureterolitiázy nebo pokud volíme retrogradní přístup pro řešení nefrolitiázy. Nástroj zavedeme pod optickou kontrolou do močového měchýře, identifikujeme ureterální ústí a sondujeme močovod ureterální cévkou nebo kovovým flexibilním vodičem Seldingerova typu. Vodičí element snižuje riziko poranění ureterálního ústí, kde je nejmenší přehled. Vynikajícím pomocníkem je automatická pumpa irigační tekutiny, pracující na principu rozdílných tlaků, tedy při zavádění z měchýře do ureteru je průtok tekutiny značný pro nízký tlak v měchýři, proud irigace dilatuje ureterální ústí a umožní snadnější inserci. Po průniku za ureterální ústí vlivem vyššího tlaku v úzkém močovodu se tlak tekutiny úměrně sníží až do té míry, že zabrání úniku konkrémentu proximálně a při delším výkonu nedevasuje irigační tekutina refluxním mechanismem parenchym ledviny. Po překonání vezikoureterální junkce lze ve většině případů volně postupovat až do ledvinové pánvičky. Konkrément odstraňujeme z močovodu různými typy extraktorů (košíček, kleště, trojzubec) v případě, že průměr konkrémentu je přibližně stejný jako průměr nástroje. V případě nepoměru velikosti konkrémentu k nástroji je lépe konkrément dezintegrovat a fragmenty odstranit extraktorem, v případě velmi jemné dezintegrace fragmenty ponecháváme ke spontánnímu odchodu. V případě jednoduchého a nekomplikovaného výkonu ponecháváme ureter bez dlahy, není třeba ani permanentní močový katétr. Při protrahovaném výkonu nebo komplikované fragmentaci ponecháváme v močovodu stent po období dnů až týdnů.

K nejčastějším komplikacím ureteroskopie patří lacerace ureterálního ústí, defekty sliznice močovodu, silnější krvácení, které znemožňuje přehled, perforace stěny močovodu a přerušování kontinuity močovodu. Krom posledních dvou komplikací je suverénním řešením dlahování močovodu stentem, na kterém

se poranění zhojí, při perforaci močovodu postupujeme stejně, pokud není defekt větší než polovina obvodu. V opačném případě je nejbezpečnější otevřená revize se suturou močovodu, stejný postup volíme při kompletním přerušování močovodu.

Výsledky ureteroskopických operací pro litiázu jsou výborné. Pokud kalkulujeme nechtěnou relokaci konkrémentu do dutého systému ledviny jako úspěšný zákrok (následně LERV), pohybuje se úspěšnost zákroku - „stone-free rate“ - od 93 do 98 %.

FLEXIBILNÍ URETEROSKOPIE

Vzhledem k tomu, že jsou běžně dostupné flexibilní cystoskopy a fibroskopy, bylo jen otázkou času, kdy miniaturizace umožní vznik flexibilního ureteroskopu. To se stalo v osmdesátých letech minulého století, nástroje však byly ještě stále poměrně silné a práce s nimi obtížná, spíše byly využívány při nefroskopiích, ani obraz nebyl ideální, určité rastrování kvůli menšímu počtu optických vláken nedávalo dobrý přehled. Současné ureteroskopy jsou tenké nástroje od 5 do 9 Ch s dostatečným pracovním kanálem až 3,6 Ch. Poslední vymožeností je absence okuláru, nástroj pracuje s optickým čipem a přenáší vynikající obraz přímo na obrazovku s vysokým rozlišením.

Indikací flexibilní ureteroskopie je ureterolitiáza na všech úrovních močovodu a nefrolitiáza v indikacích nevhodných k LERV či PEK. Reálně je vhodné použít flexibilní nástroj do ureteru v případě, že semirigidní nástroj do místa litiázy neprojde z důvodu fibrózy retroperitonea, stavů po ozáření, avšak při dostatečném průsvitu močovodu. Důvodem použití semirigidního nástroje je snadnější manipulace s nástroji zavedenými kanálem ureteroskopu a nižší náchylnost k poškození pracovního kanálu. I cena nástroje je třetinová až čtvrtinová oproti flexibilnímu. Ve velké studii z roku 2014 byl použit semirigidní ureteroskop v 92 procentech u 11 885 operovaných pro ureterolitiázu.⁽¹²⁾ V oblasti dutého systému ledviny však nemá flexibilní ureteroskop konkurenci, dosažitelnost všech kalichů je až 90 %. Problém bývá nejvíce u dolního kalichu, stejně jako při LERV, pokud je úhel mezi kalichem a močovodem velmi ostrý a krček kalichu dlouhý.⁽¹³⁾ Společně s použitím laserového vlákna u vhodně zvolené velikosti a umístění konkrémentu je stone free rate od 80 do 100 % podle pracoviště. Flexibilní ureteroskopie, resp. retrogradní intrarenální chirurgie (RIRS) je ideální a nejméně invazivní metodou k diagnostice intrarenálních chorob, zvláště drobných uroteliálních tumorů.

Zavedení flexibilního nástroje přes ureterální ústí je za normálních okolností nesnadné až nemožné, i když použijeme vodičí drát. Výhodné je proto použít „access sheath“, semiflexibilní plášť s mandrétem ve tvaru konusu, o průměru 10–14 Ch, který se zavádí po drátěném vodiči tzv. z ruky do močovodu, distální konec zůstává vně těla a sheath usnadňuje primární a každé další zavedení nástroje, např. v případě opakovaných extrakcí fragmentů konkrémentu. Je dodáván jako akcesorní pomůcka společně s ureteroskopem, ale lze volit jeho sílu. Poslední studie ukazují, že je vhodné používat širší plášť, který umožňuje snazší odtok irigační tekutiny a při protrahovaném intrarenálním zákroku nepoškozují tolik funkci ledviny. Protrahované zákroky pro velký objem konkrémentu jsou v 8,1 % případů komplikovány ve smyslu urosepsy, zvláště u infekčních - struvitových - konkrémentů. Je nutno přísně dodržovat nízké tlaky i průtoky irigační tekutiny nebo použít PEK.⁽¹⁴⁾ Flexibilní ureteroskopií lze také použít jako pomocnou metodu při perkutánní operaci pro odlitkovou litiázu, metoda má název ECIRS (endoscopic combined intrarenal surgery). Perkutánní výkon je prováděn v poloze na břiše s roztaženými nohama, přes močovou trubici

je zaveden flexibilní uretroskop. Výhodou je méně vpichů do ledviny, na menší kalichy je použit uretroskop.⁽¹⁵⁾

MODERNÍ TYPY INTRAKORPORÁLNÍ DEZINTEGRACE

Nejvýhodnějším přístrojem k dezintegraci ureterolitiázy je již delší dobu holmiový laser. Jedná se o laser na bázi yttrium-aluminium-garnetového (YAG) krystalu s příměsí holmia (Ho:YAG) laseru. Emituje záření o vlnové délce 2 150 nm, které je pro lidské oko neviditelné, proto je použit k cílení světelný paprsek. Přístroje nyní již u mnoha firem dosahují výkonu od 20 do 100 wattů. Vysokovýkonné přístroje jsou vhodné ke kombinovanému použití pro litotrypsi a incizi měkkých tkání a zároveň i koagulaci. Paprsek je veden flexibilním vláknem, které se dodává v různých průměrech podle zvoleného nástroje. Výhodou je možné vedení vlákna také flexibilním uretroskopem. Poslední novinkou v intrakorporálních rigidních přístrojích je shock-pulse, využitelný převážně při perkutánní dezintegraci nefrolitiázy, ale lze jej použít i do semirigidního ureteroskopu. Přístroj pracuje na principu ultrazvukového měniče, který rozkmitá kovovou dutou sondu, ta dezintegruje konkrement a drt je odsávána mimo tělo – princip známé sonotrody. Shock-pulse navíc jemnými mechanickými rázy urychluje drcení i poměrně tvrdých konkrementů.

KONZERVATIVNÍ POSTUPY PŘI UROLITIÁZE

Ne všechny konkrementy je nutné řešit, i když málo invazivními, ale stále operačními technikami. Sledování ureterolitiáz ukazuje, že do velikosti 4 mm spontánně odejde 95 % konkrementů, a dokonce ještě 50 % konkrementů do velikosti 6 mm. Při velikosti konkrementu nad 8 mm je třeba přistoupit k intervenci, zde je spontánní odchod prakticky nulový. K emulsní terapii se dnes používá alfa₁-selektivní blokátor, tedy preparát používaný k léčbě benigní hyperplazie prostaty, neboť se prokázalo, že distální ureter má stejné receptory jako svalovina měchýře a hrdla. S výhodou lze použít i nesteroidní antiflogistika (indometacin) pro jejich antiedematózní funkci. Větší pravděpodobnost spontánního odchodu je tehdy, pokud pacient přijde s renální kolikou a konkrement je již v dolní části močovodu. Pokud terapie nevede k úspěchu, nedochází ani k posunu kamene distálněji, je vhodné po měsíci léčbu ukončit a endoskopicky intervenovat.

Literatura

1. HUSSEIN A., ANWAR A., ABOL-NASR M., et al. *The role of plain radiography in predicting renal stone fragmentation by shockwave lithotripsy in the era of non-contrast multidetector computed tomography.* J Endourol, 2014, 28, p. 850–853.
2. GRIFFIN, S.J., MARGARYAN, M., ARCHAMBAUD, F., et al. *Safety of shock wave lithotripsy for treatment of pediatric urolithiasis: 20-year experience.* J Urol, 2010, 183, p. 2332–2336.
3. LU, J., SUN, X., HE, L., WANG, Y., et al. *Efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy for ureteral stones in children.* Pediatr Surg Int, 2009, 25, p. 1109–1112.
4. KOO, V., BEATTIE, I., YOUNG, M., et al. *Improved cost-effectiveness and efficiency with a slower shockwave delivery rate.* BJU Int, 2010, 105, p. 692–696.
5. LAMBERT, E.H., WALSH, R., MORENO, M.W., et al. *Effect of escalating versus fixed voltage treatment on stone comminution and renal injury during extracorporeal shock wave lithotripsy: a prospective randomized trial.* J Urol, 2010, 183, p. 580–584.
6. DURYE, A.P., ROBERTS, W.W., CAIN, C.A., et al. *Acoustic bubble removal to enhance SWL efficacy at high shock rate: an in vitro study.* J Endourol, 2014, 28, p. 90–95.
7. FAYAD, A.S., ELSHEIKH, M.G., MOSHARAF, A., et al. *Effect of multiple access tract during percutaneous nephrolithotomy on renal function: evaluation of risk factors for renal function deterioration.* J Endourol, 2014, 28, p. 775–779.
8. QI, S., LI, R., QIU, B., et al. *Impact of stone branch number on outcomes of percutaneous nephrolithotomy for treatment of staghorn calculi.* J Endourol, 2014, 28, p. 152–157.
9. FAYAD, A.S., ELSHEIKH, M.G., MOSHARAF, A., et al. *Effect of multiple access tract during percutaneous nephrolithotomy on renal function: evaluation of risk factors for renal function deterioration.* J Endourol, 2014, 28, p. 775–779.
10. BODAKCI, M.N., SANCAKTUTAR, A.A., DAGGULLI, M., et al. *Micropercutaneous cystolithotomy in children: our experience with the transillumination.* J Endourol, 2014, 28, p. 693–695.
11. TAN, Y.K., GUPTA, D.M., WEINBERG, A., et al. *Minimally invasive percutaneous management of large bladder stones with a laparoscopic entrapment bag.* J Endourol, 2014, 28, p. 61–64.
12. DE LA ROSETTE, J., DENSTEDT, J., GEAVLETE, P., et al. *The clinical research office of the endourological society ureteroscopy global study. Indications, complications and outcomes in 11855 patients.* J Endourol, 2014, 28, p. 131–139.
13. JESSEN, J.P., HONECK, P., KNOLL, T., et al. *Flexible ureterorenoscopy for lower pole stones: Influence of the collecting system's anatomy.* J Endourol, 2014, 28, p. 146–151.
14. ZHONG, W., LETO, G., WANG, L., et al. *Systemic inflammatory response syndrome after flexible ureteroscopic lithotripsy: a study of risk factors.* J Endourol, 2015, 29, p. 25–28.
15. HAMAMOTO, S., YATSUI, T., OKADA, A., et al. *Efficacy of endoscopic combined intrarenal surgery in the prone split-leg position for staghorn calculi.* J Endourol, 2015, 29, p. 19–24.

email: vladimir.voboril@vfn.cz

Erektální dysfunkce

MUDr. Tomáš Hradec, MUDr. Libor Zámečník, Ph.D., FEBU, FECSM

Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Urologická klinika

SOUHRN

Erektální dysfunkce (ED) je trvalá neschopnost dosáhnout a udržet erekci umožňující uspokojivý pohlavní styk. Má velký vliv na kvalitu života pacienta a celého páru. V literatuře přibývá důkazů o tom, že ED je časnou manifestací onemocnění koronárních tepen a periferních cév. Může být tedy jediným příznakem závažného kardiovaskulárního onemocnění. Při vyšetření pacienta hraje důležitou roli detailní anamnéza včetně sexuální, pečlivé fyzikální vyšetření a využívání validovaných dotazníků. Porucha erekce je často spojena s reverzibilními rizikovými faktory, včetně životního stylu, s užíváním některých léků, nebo s přidruženým onemocněním jako například s diabetes mellitus, kardiovaskulárními poruchami nebo hypertenzí. Prvním krokem v léčbě by tedy mělo být odstranění těchto rizikových faktorů a dobrá kompenzace přidruženého onemocnění. Dostupná specifická léčba samotné ED je pouze léčbou symptomatickou a nedokáže tedy ED vyléčit. Kausální léčba je možná pouze u psychogenní ED, posttraumatické arteriogení ED a ED z hormonální příčiny. Symptomatickou léčbu je možno (podle doporučení Evropské urologické společnosti – EAU) rozdělit podle bezpečnosti, efektu a rizika vedlejších účinků do tří linií. Do první linie řadíme perorální léčbu inhibitory fosfodiesterázy 5. typu a využití podtlakových erektorů. Do druhé linie patří intrauretrální a intrakavernózní aplikace prostaglandinu E1 a do třetí linie implantace penilní protézy.

KLÍČOVÁ SLOVA

erektilní dysfunkce • penis • inhibitory fosfodiesterázy 5. typu • podtlakový erektor • prostaglandin E1 • penilní protéza

SUMMARY

Hradec, T., Zamecnik, L. Erectile dysfunction

Erectile dysfunction (ED) is a permanent inability to achieve and maintain erection sufficient for satisfying sexual intercourse. ED has a big influence on patients quality of life and it might be a first manifestation of serious cardiovascular disease. Detailed medical and sexual history including validated questionnaires plays an important role in diagnostic evaluation. ED is often associated with modifiable risk factors, including lifestyle, administration of certain drugs, or diseases like diabetes, cardiovascular disorders or hypertension. Elimination of risk factors and good compensation of associated diseases should be the first step of treatment. As a rule, ED can be treated successfully with current treatment options, but it cannot be cured. The only exceptions are psychogenic ED, post-traumatic arteriogenic ED in young patients, and hormonal causes (e.g. hypogonadism and hyperprolactinaemia), which potentially can be cured with specific treatment. The treatment strategy depends on efficacy, safety, invasiveness and patient preference and it can be divided into

three lines. First line treatment includes administration of phosphodiesterase 5 inhibitors and vacuum erection devices. Intraurethral or intracavernous application of prostaglandin E1 and penile implants are suggested as second- and third-line treatments.

KEY WORDS

erectile dysfunction • penis • phosphodiesterase 5 inhibitors • vacuum erection device • prostaglandin E1 • penile prosthesis

CO JE EREKCE A JAKÝ JE JEJÍ MECHANISMUS

Erekce je komplexní proces, který zahrnuje vyváženou souhru nervů, cév a tkáně topořivého tělesa penisu. Jedná se tedy o komplexní neurovaskulární jev pod hormonální kontrolou. Je umožněna dilatací arterií, uvolněním hladké svaloviny topořivých těles a aktivací venookluzivního mechanismu, který vede k vlastní tvrdosti penisu. Nejdůležitější mediátory těchto reakcí jsou NO (oxid dusnatý) a cGMP (cyklický guanosinmonofosfát). K tumescenci genitálu dochází při sexuální stimulaci prostřednictvím centrálních psychogenních podnětů nebo přímým lokálním drážděním senzorycitlivých genitálií, nejčastěji však jejich kombinací.

DEFINICE EREKILNÍ DYSFUNKCE

Erektální dysfunkce (ED) je definována jako trvalá (minimálně po dobu 6 měsíců) neschopnost dosáhnout a udržet erekci umožňující uspokojivý pohlavní styk. Jednorázové situační nebo tranzitorní poruchy ztopoření nepředstavují vážný problém. ED může mít vliv na psychické a psychosociální zdraví, a tímto také na kvalitu života pacienta i jeho partnerky nebo partnera. V literatuře přibývá důkazů o tom, že je ED časnou manifestací onemocnění koronárních tepen a periferních cév. Proto bychom neměli ED považovat pouze za onemocnění ovlivňující kvalitu života, ale také za možný příznak závažného kardiovaskulárního onemocnění (KVO).⁽¹⁻³⁾

EPIDEMIOLOGIE

Epidemiologická data z mnoha studií poukazují na vysokou prevalenci ED celosvětově. Jednou z nejznámějších je Massachusetts Male Aging Study (MMAS).⁽⁴⁾ Podle publikovaných výsledků této studie je celková prevalence ED u mužů v Bostonu ve věku 40-70 let 52 %. Z toho je výskyt méně závažné ED u 17,2 % mužů, středně závažné ED u 25,2 % a závažné ED u 9,6 %. Incidence popisovaná v této studii je 26 nových případů na 1000 mužů ročně.⁽⁵⁾ Výskyt ED narůstá se stoupajícím věkem. ED trpí asi 2 % mužů kolem 30 let, u 80letých již více než 50%.⁽⁶⁾ Z mužů, kteří vyhledají lékařskou pomoc z důvodu nově vzniklé ED, je každý čtvrtý mladší než 40 let a skoro 50 % těchto mužů udává závažnou ED.⁽⁷⁾

Odhaduje se, že pouze deset procent mužů s erektilní dysfunkcí vyhledá odbornou pomoc. Mnozí pacienti nevědí, kde by tyto problémy měli řešit a na jakého lékaře se obrátit.

Tab. 1 Etiologie erektilní dysfunkce

Vaskulogenní	Hormonální
kardiovaskulární onemocnění (např. hypertenze)	hypogonadismus
diabetes mellitus	hyperprolaktinémie
hyperlipidémie	hyper- a hypotyroidismus
kouření	hyper- a hypokortisolismus (Cushingova choroba apod.)
operace v oblasti pánve (radikální prostatektomie – RP) nebo radioterapie (pánev, retroperitoneum)	panhypopituitarismus a vícečetné endokrinní poruchy
Neurogenní	Medikamentózní
centrální příčiny	antihypertenziva (thiazidová diuretika apod.)
degenerativní onemocnění (sclerosis multiplex, parkinsonismus apod.)	antidepresiva (SSRI, bicyklická antidepresiva)
trauma nebo onemocnění míchy	antipsychotika (neuroleptika apod.)
cévní mozková příhoda	antiandrogeny (GnRH analoga a antagonisté)
tumory centrálního nervového systému	rekreační drogy (alkohol, heroin, kokain, marihuana, metadon, syntetické drogy, anabolické steroidy apod.)
Periferní příčiny	Psychogenní
diabetes mellitus typ 1 a 2	generalizovaný typ (nedostatečná vzrušivost a poruchy sexuální intimity)
chronická renální insuficience	situační typ (spojeno s konkrétní partnerkou, nervozita ze sexuálního selhání, z nedostatečné výkonnosti)
polyneuropatie	Trauma
operace v oblasti pánve nebo retroperitonea (RP, kolorektální operace apod.)	fraktura penisu
operace uretry (uretroplastika)	fraktura pánve
Anatomické a strukturální	
hypospadie, epispadie	
mikropenis	
Peyronieho choroba	
karcinom penisu	
fimóza	

RIZIKOVÉ FAKTORY

Rizikové faktory ED jsou, vzhledem k podstatě onemocnění, shodné s riziky pro KVO. Patří mezi ně obezita, diabetes mellitus, dyslipidémie, metabolický syndrom, nedostatek fyzické aktivity a kouření. I mírná ED tedy může být významným indikátorem rizika přidruženého kardiovaskulárního onemocnění. Mnoho studií poukázalo na to, že změna životního stylu a farmakoterapie zacílená na eliminaci kardiovaskulárních rizikových faktorů může vést ke zlepšení sexuální funkce u pacientů s ED.^(2, 8) Epidemiologické studie také poukázaly na jasnou souvislost mezi výskytem mikčních příznaků dolních močových cest (LUTS – lower urinary tract symptoms), benigní hyperplazie prostaty (BHP) a sexuálních dysfunkcí.⁽⁹⁾

PATOFYZIOLOGIE

Patofyziologie ED může být vaskulogenní, neurogenní, anatomická, hormonální, medikamentózní nebo psychogenní (Tab. 1). Rozlišujeme poruchy primární (přítomné od počátku sexuálního života) a sekundární (po předchozím uspokojivém průběhu sexuálního života). Příčina ED je v naprosté většině případů organická (80 %) a pouze asi ve 20 % se jedná o jednoznačnou psychogenní příčinu. Psychická nadstavba se však v určité míře vyskytuje u všech pacientů s ED a problémy ještě zhoršuje. V takových případech hovoříme o sekundární

psychogenní příčině. Porucha erekce se vyskytuje u heterosexuálů i homosexuálů. Poruchy erekce (sexuálního vzrušení) se mohou kombinovat s nízkou sexuální touhou, dysfunkčním orgasmem, porušenou postorgastickou satisfakcí či různými ejakulatorními dysfunkcemi (ejaculatio praecox, tarda) nebo se mohou vyskytovat zcela samostatně.

DIAGNOSTIKA A HODNOCENÍ EREKILNÍ DYSFUNKCE

Prvním krokem při vyšetření pacienta s ED je vždy detailní anamnéza včetně sexuální. Pokud je to možné, je s výhodou přítomnost obou partnerů při rozhovoru. Důležité je také prostředí, v jakém rozhovor s pacientem vedeme. Klidné prostředí a uvolněná atmosféra nám usnadní pokládat dotazy na erektilní dysfunkci a jiné aspekty sexuálního života pacienta a vysvětlit diagnostický a terapeutický postup. V sexuální anamnéze by měl být kladen důraz na předchozí a současný sexuální život, počet partnerů, sexuální orientaci, preferenci, touhu, potřebu sexuální aktivity, frekvenci nočních a ranních erekcí, jejich rigiditu, snadnost vybavení, délku udržení, charakter ejakulace a její eventuální poruchy, celkovou spokojenost muže se sexuálním stykem a reakci partnerky. V obecné anamnéze klademe důraz na rizikové faktory ED (životní styl, kouření, obezita, drogy, léky, celkové choroby, traumata, operace a ostatní fak-

Dotazník

sexuálního zdraví muže (IIEF-5)

Sexuální zdraví je velmi důležitou součástí celkového zdravotního stavu a kvality života. Erektivní dysfunkce je poměrně častou sexuální poruchou. Dnes je však k dispozici řada léčebných možností. Tento dotazník pomůže i Vašemu lékaři zjistit, zda i Vy nepatříte určitým stupněm erektilní dysfunkce, a prodiskutovat eventuelní léčebné možnosti.

U každé z otázek je uvedeno několik možných variant odpovědí. Vaším úkolem je zvolit tu, která nejlépe odpovídá Vaší aktuální situaci. Je třeba zodpovědět všechny otázky, přičemž u každé z nich je třeba zvolit pouze jednu odpověď.

Sebehodnocení – v průběhu uplynulých šesti měsíců

Datum hodnocení: _____

1	2	3	4	5
<p>Jak byste hodnotil svou důvěru v možnost dosažení a udržení erekce?</p> <p>1: Velmi nízká, 2: Nízká, 3: Střední, 4: Vyšší, 5: Absolutně</p>				
<p>Pokud u Vás došlo při sexuální stimulaci k erekci, jak často byla dostatečná k požadovanému styku?</p> <p>0: Nemě jsem žádnou sexuální aktivitu, 1: Téměř nikdy/někdy, 2: Jednou až dvakrát v týdnu, 3: Často (dvakrát v týdnu nebo vícerát), 4: Většinou více než v jednom týdnu, 5: Téměř vždy/vždy</p>				
<p>Pokud došlo k pohlednému styku, jak často jste byl schopen udržet erekci i po penetraci (zavedení penisu do pochvy)?</p> <p>0: Žádný pokus o penetraci, 1: Téměř nikdy/někdy, 2: Jednou až dvakrát v týdnu, 3: Často (dvakrát v týdnu nebo vícekrát), 4: Většinou více než v jednom týdnu, 5: Téměř vždy/vždy</p>				
<p>Pokud došlo k pohlednému styku, jak obtížně bylo udržet erekci po celou dobu, až do jeho ukončení (do ejakulace)?</p> <p>0: Žádný pokus o penetraci, 1: Mírně až středně obtížně, 2: Velmi obtížně, 3: Obtížně, 4: Nepříliš obtížně, 5: Snadně</p>				
<p>Pokud jste se pokoušel o pohledný styk, jak často byl pro Vás uspokojivý?</p> <p>0: Žádný pokus o pohledný styk, 1: Téměř nikdy/někdy, 2: Jednou až dvakrát v týdnu, 3: Často (dvakrát v týdnu nebo vícekrát), 4: Většinou více než v jednom týdnu, 5: Téměř vždy/vždy</p>				
<p>Pokud je Vaše skóre 21 nebo méně, mohlo by se jednat o určitý stupeň erektilní dysfunkce. Bylo by proto vhodné tyto políže probrat s lékařem.</p> <p>Skóre: _____</p>				

Obr. 1 Dotazník IIEF-5

tory, které by mohly s rozvojem ED souviset). U pacientů s ED bychom měli také vždy pátrat po příznacích hypogonadismu (deficit testosteronu) včetně poklesu výkonnosti, známek únavnosti, zhoršení kognitivních funkcí a zaměřit se také na mikční příznaky (LUTS). V rámci kvantifikace obtíží pacienta je vhodné využití některého z validovaných dotazníků, jako například International Index for Erectile Function IIEF, nebo jeho zkrácenou verzi IIEF 5 (Obr. 1).

K objektivnějšímu posouzení tvrdosti erekce slouží pro pacienty a jejich terapeuty Stupnice tvrdosti erekce (EHS – Erection Hardness Scale).

Stupnice tvrdosti – rigidity erekce:

stupeň 4 – penis je úplně tvrdý a rigidní;

stupeň 3 – penis je dostatečně pevný pro penetraci (proniknutí do pochvy), avšak není tvrdý zcela;

stupeň 2 – penis je pevný, avšak není dostatečně pevný k penetraci;

stupeň 1 – penis je větší, ale není pevný.

Každý pacient s ED by měl podstoupit fyzikální vyšetření se zaměřením na stav urogenitálního, endokrinního, vaskulárního a neurologického systému. Fyzikální vyšetření může odhalit přidruženou diagnózu jako například Peyronieho chorobu, prekancerózu či karcinom penisu, hyperplazii prostaty nebo

příznaky hypogonadismu (snížení objemu tkáně varlat, alterace sekundárních pohlavních znaků). Součástí vyšetření by mělo být také změření krevního tlaku a pulzu.

LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ

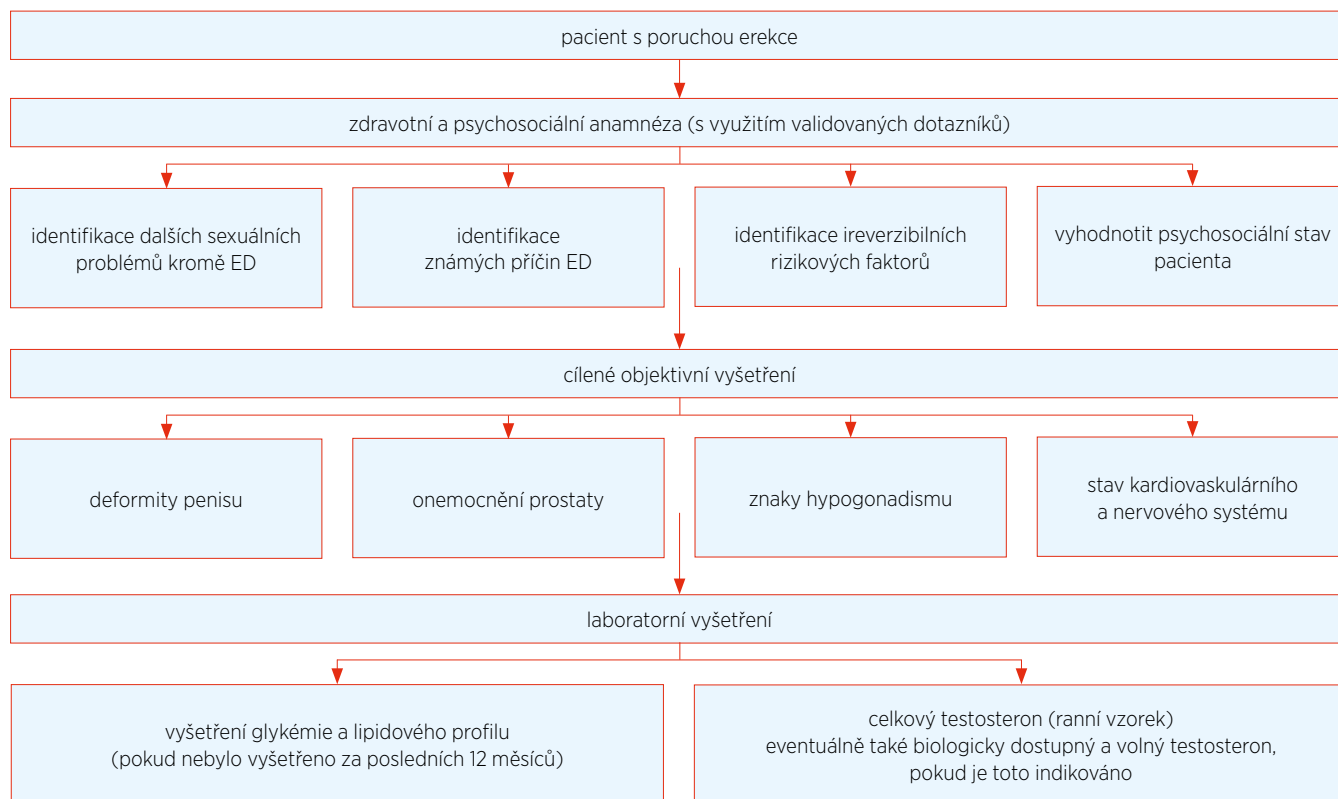
Rozšířené laboratorní vyšetření není nezbytné u každého pacienta s ED. Vyšetření provádíme, pokud máme podezření na současně probíhající jiné onemocnění nebo se u pacienta vyskytují známé rizikové faktory. Většinou se jedná o vyšetření ranní glykémie, HbA_{1c} nebo lipidového profilu. Případné hormonální vyšetření zahrnuje odběr ranní hladiny celkového testosteronu, biologicky dostupného a eventuálně volného testosteronu. Hladina testosteronu potřebná k navození a udržení erekce je však poměrně nízká a ED bývá obvykle příznakem již závažného hypogonadismu. U pacientů s hladinou testosteronu nad 8 nmol/l je vztah mezi hladinou testosteronu a sexuální funkcí nesignifikantní.⁽¹⁰⁻¹²⁾ Z dalších laboratorních vyšetření lze, podle typu pacienta, doplnit prostatický specifický antigen (PSA), prolaktin a luteinizační hormon.⁽¹³⁾ I když fyzikální a laboratorní vyšetření u většiny mužů s ED neodhalí jasnou diagnózu, u některých může naopak vést k odhalení závažné komorbidity (Obr. 2).

KARDIOVASKULÁRNÍ SYSTÉM A SEXUÁLNÍ AKTIVITA: RIZIKOVÝ PACIENT

Pacienti, kteří vyhledají lékaře z důvodu sexuální dysfunkce, mají vysokou prevalenci KVO. Epidemiologické průzkumy ukazují na blízký vztah mezi kardiovaskulárními a metabolickými rizikovými faktory a sexuální dysfunkcí u mužů⁽¹⁴⁾ i žen.⁽¹⁵⁾ Přítomnost ED u pacienta signifikantně zvyšuje riziko výskytu KVO, onemocnění koronárních tepen nebo riziko cévní mozkové příhody.^(1, 2) Doporučené postupy Evropské urologické společnosti (EAU) pro diagnostiku a léčbu mužů s ED byly proto upraveny na základě tzv. Princetonského konsenzu (PK). Princetonský konsenzus (panel expertů) se věnuje sexuální aktivitě u pacientů s kardiovaskulárním rizikem,

s cílem optimalizovat sexuální funkce při zachování kardiovaskulárního zdraví. Pacienti s ED mohou být stratifikováni podle PK do tří kategorií na základě kardiovaskulárního rizika (Tab. 2) a tuto stratifikaci lze využít pro doporučení ohledně sexuální aktivity u pacientů s KVO. Stratifikace umožní lékařům odhadnout případné riziko spojené se sexuální aktivitou u většiny pacientů pouze na základě anamnestických údajů o zdravotní pacienta při fyzické aktivitě.

Mezi pacienty s nízkým rizikem patří všichni, u kterých sexuální aktivita nepředstavuje žádné kardiovaskulární riziko. Nízké riziko je stanoveno schopností provádět fyzickou aktivitu střední intenzity, která je definována ≥ 6 MET („metabolic equivalents of energy expenditure in the resting state“) bez symptomů. Tito pacienti nemusí podstoupit žádné testy kardiovaskulární zdatnosti před zahájením sexuální aktivity nebo před zahájením léčby sexuální dysfunkce. Skupinu se středním kardiovaskulárním rizikem tvoří pacienti s nejasným stavem kardiovaskulárního systému nebo pacienti, u kterých rizikový profil vyžaduje vyšetření před zahájením sexuální aktivity. Na základě výsledků testů jsou pak zařazeni do skupiny s nízkým nebo vysokým rizikem. U těchto pacientů je jistě vhodná konzultace s kardiologem před zahájením sexuální aktivity. Do skupiny s vysokým kardiovaskulárním rizikem patří pacienti se závažným kardiovaskulárním onemocněním, pro které



Obr. 2 Minimální diagnostická evaluace pacienta s erektilní dysfunkcí

představuje sexuální aktivita signifikantní riziko a měli by se jí proto vyvarovat do stabilizace jejich onemocnění. Je úlohou internisty nebo kardiologa stanovit, zda je pro pacienta bezpečné zahájit sexuální aktivitu či nikoliv (Obr. 3).

SPECIALIZOVANÉ DIAGNOSTICKÉ TESTY VYUŽÍVANÉ K VYŠETŘOVÁNÍ EREKILNÍ DYSFUNKCE

TEST NOČNÍ TUMESCENCE A RIGIDITY

U zdravého muže se obvykle během REM fázi spánku objeví 3–5 erekcí za noc. Každá erekce trvá zhruba třicet minut a tyto epizody se objevují asi po 90 minutách. Noční tumescenci

testujeme pomocí speciálního přístroje – Rigiscan – a měli bychom ji testovat alespoň dvě noci. Mechanismus erekce lze považovat za funkční, pokud dojde k zaznamenání erekce na konci penisu, která dosáhne alespoň 60% rigidity a trvá alespoň 10 minut.⁽¹⁶⁾ Toto vyšetření lze využít k odlišení psychogenní a organické erektilní dysfunkce.

TEST S INTRAKAVERNÓZNÍ APLIKACÍ VAZOAKTIVNÍ LÁTKY

Tento test používáme ke zhodnocení integrity vaskulárního systému penisu. Při pozitivním testu dojde deset minut po aplikaci vazoaktivní látky (prostaglandin E1 – Karon®) k navození rigidní erekce při které nelze penis ohnout a tato přetrvává alespoň 30

Tab. 2 Stratifikace kardiovaskulárního rizika na základě 2. a 3. princetonského konsenzu

Nízké riziko	Střední riziko	Vysoké riziko
asymptomatický pacient 3 rizikové faktory onemocnění koronárních tepen (kromě pohlaví)	> 3 rizikové faktory onemocnění koronárních tepen (kromě pohlaví)	vysokorizikové arytmie
mírná stabilní angina pectoris (AP) (vyšetřen a léčen)	středně závažná, stabilní AP	nestabilní nebo rekurentní AP
po nekomplikovaném infarktu myokardu (IM)	recentní IM (> 2, < 6 týdnů)	recentní IM (< 2 týdny)
porucha funkce levé komory, kongestivní kardiální selhání (NYHA I nebo II)	porucha funkce levé komory, kongestivní kardiální selhání (NYHA III)	porucha funkce levé komory kongestivní kardiální selhání (NYHA IV)
po úspěšné revaskularizaci koronárních tepen	non-kardiální následky aterosklerózy (CMP, onemocnění periferních cév)	kardiomyopatie
korigovaná hypertenze		nekorigovaná hypertenze
mírná chlopenní vada		střední až závažná chlopenní vada

NYHA – New York Heart Association, CMP – cévní mozková příhoda

minut.⁽¹⁷⁾ Taková reakce svědčí o normální arteriální a veno-kluzní hemodynamice kavernózních těles penisu a prakticky vylučuje vaskulogenní etiologii potíží. Kontraindikací podání vazoprotektivních látek do penisu jsou dekompenzovaná kardiální insuficience, hepatální insuficience nebo glaukom.

DUPLEXNÍ ULTRASONOGRAFIE PENISU

Vyšetření se provádí během farmakologicky navozené erekce a měří se při něm průtok krve kavernózními arteriemi. U zdravého pacienta by měl být maximální průtok na začátku systoly > 30 cm/s, minimální průtok na konci diastoly < 3 cm/s a index rezistence > 0,8.⁽¹⁸⁾ U pacienta s normálním nálezem na duplexní sonografii již není další vyšetření cév indikováno.

Mezi další vyšetření sloužící k zobrazení a vyhodnocení cévního zásobení penisu patří arteriografie, dynamická infúzní kavernozometrie a kavernozografie. Tato vyšetření však provádíme pouze u pacientů, u kterých zvažujeme cévní rekonstrukční výkon.⁽¹⁹⁾ Obecně jsou specifické diagnostické testy indikovány pouze u pacientů s primární ED (která není způsobena jiným onemocněním nebo psychogenní poruchou) nebo u mladých pacientů s anamnézou poranění pánve či perinea, kteří by mohli eventuálně profitovat z cévního chirurgického výkonu. Také se provádí u pacientů s deformitou penisu před plánovanou chirurgickou korekcí (Peyronieho choroba, kongenitální kurvatura), u pacientů s psychiatrickou či psychosexuální poruchou a u pacientů s endokrinní poruchou. Specifickým případem je provádění testů před implantací penilní protézy ke zdokumentování závažné poruchy funkce topořivých těles.

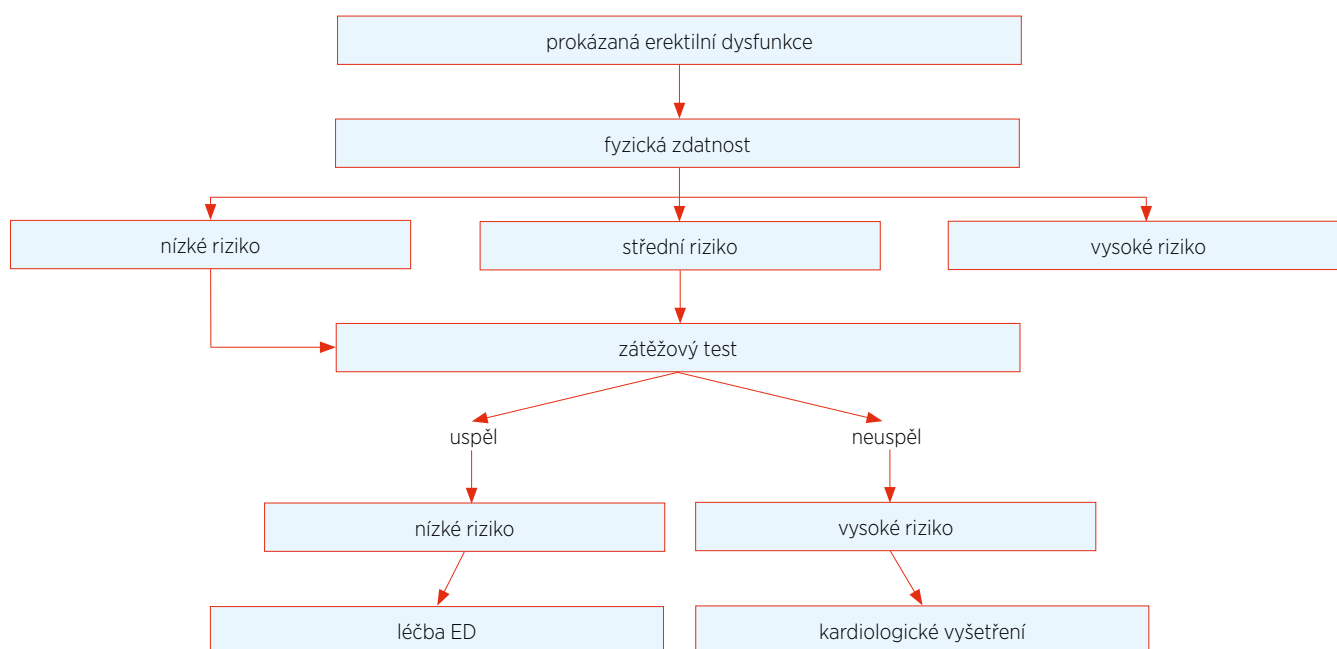
LÉČBA EREKILNÍ DYSFUNKCE

Erektilní dysfunkce je často spojena s reverzibilními rizikovými faktory, včetně životního stylu, s užíváním některých léků nebo s přidruženým onemocněním, jako jsou například diabetes mellitus, kardiovaskulární poruchy nebo hypertenze. Prvním krokem v léčbě by tedy mělo být odstranění těchto rizikových faktorů a dobrá kompenzace přidruženého onemocnění. Dostupná specifická léčba samotné ED je pouze léčbou

symptomatickou a nedokáže tedy ED vyléčit. Výjimkou jsou psychogenní ED, posttraumatická arteriogenní ED u mladých pacientů a ED z hormonální příčiny (hypogonadismus, hyperprolaktinémie), pro které kauzální léčba existuje. Právě fakt, že se často jedná o symptomatickou léčbu, vyžaduje kvalitní léčebnou strategii, která je založena na dobré efektivitě, bezpečnosti, dostupnosti a preferenci pacienta. V tomto kontextu je dialog mezi lékařem a pacientem absolutně nezbytný ke správnému nastavení léčby. Léčba musí být takzvaně „ušita na míru“ podle potřeb pacient a jeho partnerky.

LÉČBA EREKILNÍ DYSFUNKCE Z HORMONÁLNÍCH PŘÍČIN

U pacientů s hormonálními abnormalitami může vést dobrá kompenzace onemocnění ke zlepšení erektilní funkce. Mezi tyto hormonální poruchy patří například deficit testosteronu. Ten může být způsoben buď primárně deficitem produkce ve varlatech, nebo sekundárně v důsledku poruchy hypotalamo-hypofyzární osy (např. funkční tumory hypofýzy vedoucí k hyperprolaktinémii).^(13, 20) V případech signifikantního nedostatku testosteronu je indikována jeho suplementace (TS – suplementace testosteronu). Aplikace může být ve formě injekční (Sustanon®, Nebido®), orální (Undestor®) nebo transdermální ve formě gelu (Testim®, AndroGel®). Suplementace by však měla být zahájena až v momentě, kdy vyloučíme jiné endokrinní příčiny dysfunkce hormonální produkce varlat.^(11, 21, 22) Před zahájením TS bychom měli u pacienta provést vyšetření per rectum, odběr PSA, vyšetření hematokritu, jaterních testů a lipidového profilu.^(11, 21) Pacienti, kteří TS dostávají, by měli být pečlivě sledováni, a to jak stran klinické odpovědi, tak kvůli případným komplikacím: změnám v hematokritu, rozvoji hepatopatie či problémům s prostatou.^(11, 21) Podávání TS je kontroverzní, ale možné, u pacientů s anamnézou karcinomu prostaty, resp. po jeho léčbě.⁽²³⁾ Na základě dostupných limitovaných důkazů TS nepřináší zvýšené riziko rekurence nebo progresu u pacientů po léčbě karcinomu prostaty. TS je tedy kontraindikována pouze u pacientů s neléčeným karci-



Obr. 3 Algoritmus stanovení kardiálního rizika spojeného se sexuální aktivitou u pacienta s erektilní dysfunkcí na základě 3. princetonského konsenzu (EAU Guidelines 2016)

nomem. Kontraindikací podávání TS představuje nestabilní kardiovaskulární onemocnění, i když na základě dostupných studií zatím neexistuje jasný závěr ohledně možného zvýšeného kardiovaskulárního rizika u pacientů s TS.⁽²⁴⁻²⁸⁾ Recentní metaanalýza neprokázala kauzální vztah mezi TS a nežádoucími účinky na kardiovaskulární systém.⁽²⁹⁾

LÉČBA POSTTRAUMATICKÉ ARTERIOGENNÍ EREKILNÍ DYSFUNKCE U MLADÝCH PACIENTŮ

U mladých pacientů po úrazu pánve nebo perinea s arteriogenou ED má chirurgická penilní revaskularizace v 60-70 % dlouhodobý efekt.⁽³⁰⁾ Léze musí být verifikována arteriografií penisu. Vzhledem k tomu, že přítomná venookluzivní dysfunkce je naopak kontraindikací revaskularizace, musí být tato před operací vyloučena pomocí dynamické infúzní kavernoziometrie nebo kavernoziografie. Vaskulární výkony pro venookluzivní dysfunkci již pro nepřesvědčivé dlouhodobé výsledky nejsou doporučovány.⁽³⁰⁾

SYMPTOMATICKÁ LÉČBA EREKILNÍ DYSFUNKCE

Terapii ED je možno rozdělit podle bezpečnosti, efektu a rizika vedlejších účinků do tří linií.

První linie léčby

Perorální farmakoterapie

Základními léky v léčbě erektilní dysfunkce jsou inhibitory fosfodiesterázy 5. typu (PDE5i), která hydrolyzuje cyklický guanosinmonofosfát (cGMP) v kavernózní tkáni. Inhibice PDE5 vede k relaxaci hladké svaloviny a tím ke zvýšení arteriálního přítoku. Toto vede ke kompresi subtunikálního venózního plexu a následně erekci. V současné době jsou dostupné čtyři selektivní PDE5 inhibitory (PDE5i) na léčbu erektilní dysfunkce schválené Evropskou medicínskou agenturou (EMA). Tyto léky sami o sobě nenavodí erekci a jejich správný účinek vždy vyžaduje sexuální stimulaci. Efekt léčby je hodnocen navozením erekce dostatečně pevné k uspokojivému pohlavnímu styku.

Sildenafil

Sildenafil byl uveden na trh v roce 1998 jako první PDE5i vůbec. Je vyráběn v dávkách 25, 50 a 100 mg. Doporučená zahajovací dávka je 50 mg a může být upravena podle efektu a případných nežádoucích účinků. Sildenafil účinkuje 30-60 minut po podání a účinek může přetrvávat až 12 hodin.⁽³¹⁾ Jeho efekt může být redukován požitím tučného jídla, a tím opožděnou absorpcí. Popisované nežádoucí účinky jsou obecně velmi mírné a s delším užíváním často odezní.^(32, 33) Podle dostupných studií srovnávajících efektivitu jednotlivých dávek u pacientů bylo zlepšení erekce popisováno u 56 %, 77 % a 84 % populace užívající 25, 50 a 100 mg oproti 25 % mužů užívajících placebo.⁽³⁴⁾ Efekt sildenafilu byl spolehlivě prokázán v každé testované podskupině pacientů s erektilní dysfunkcí.

Tadalafil

Tadalafil získal licenci pro léčbu erektilní dysfunkce v únoru 2003. Jeho efekt nastupuje obvykle již 30 minut po užití a maximální hodnoty dosahuje přibližně po dvou hodinách. Efekt přetrvává až 36 hodin a není ovlivněn jídlem. Podává se v dávkách 10 nebo 20 mg před pohlavním stykem anebo v dávkách 5 mg denně. Doporučená dávka pro užití podle potřeby před pohlavním stykem je 10 mg a měla by být dále upravována podle efektu či vedlejších účinků. Popisované nežádoucí účinky jsou obecně nezávažné a většina spontánně odezní při delším užívání. Podle

dostupných studií před uvedením na trh udávalo zlepšení erekce po 12týdenní léčbě 67 % a 81 % pacientů užívajících 10 mg a 20 mg tadalafilu ve srovnání s 35 % pacientů v kontrolní skupině užívajících placebo.⁽³⁵⁾ Efektivita léčby byla potvrzena u všech podskupin pacientů s ED včetně těch obtížně léčitelných jako například u pacientů s diabetes mellitus.⁽³⁶⁾ Denní užívání tadalafilu 5 mg bylo také schváleno k léčbě LUTS v důsledku benigní hyperplazie prostaty a tato léčba je výhodná hlavně u pacientů s oběma příznaky (LUTS a ED).

Vardenafil

Vardenafil se stal komerčně dostupným v březnu 2003. Jeho účinek nastupuje již 30 minut po podání a může být redukován požitím tučného jídla.⁽³⁶⁾ Pro léčbu ED se vyrábí v dávkách 5, 10 a 20 mg. Doporučená zahajovací dávka je 10 mg a měla by být dále upravena podle efektu a přítomnosti vedlejších účinků.⁽³⁷⁾ Nežádoucí účinky jsou obecně nezávažné a většina spontánně odezní při delším užívání. V dostupných studiích udávalo zlepšení erektilní funkce po 12 týdnech užívání 66 %, 76 % a 88 % pacientů ze sledované populace užívající 5, 10 a 20 mg vardenafilu ve srovnání s 30 % u pacientů užívajících placebo.^(37, 38) Efektivita vardenafilu byla potvrzena ve všech podskupinách pacientů s ED. Recentně byl na trh uveden vardenafil ve formě tablety rozpustné v ústech, od které se očekává lepší snášenlivost pacienty. Absorpce není závislá na příjmu jiných potravin a vykazuje lepší biologickou dostupnost než potažené tablety.⁽³⁹⁾

Avanafil

Avanafil je vysoce selektivní PDE5i, který byl uveden na trh v roce 2013.⁽⁴⁰⁾ Vysoká selektivita má za následek výraznou inhibici PDE5 ve srovnání s ostatními typy fosfodiesteráz, a tím výraznou minimalizaci nežádoucích účinků.⁽⁴¹⁾ Pro léčbu ED byla schválena dávka 50, 100 a 200 mg.⁽⁴⁰⁾ Doporučená zahajovací dávka je 100 mg a její užití je možné 15-30 minut před pohlavním stykem. Dávka může být dále upravována podle efektu a tolerability. V obecné populaci s ED je dokumentováno zlepšení erektilní funkce u 47 %, 58 % a 59 % pacientů užívajících 50, 100 a 200 mg avanafilu ve srovnání s 28 % u pacientů užívajících placebo.^(40, 42) Podle studie zaměřené na efekt avanafilu při pokusu o sexuální aktivitu 15 minut po užití byl úspěch zaznamenán u 64 %, 67 % a 71 % případů s užitím 50, 100 a 200 mg.⁽⁴³⁾ Maximální doporučené dávkování je 1krát za 24 hodin a maximální denní dávka 200 mg. Dávku není nutno upravovat podle renálních parametrů, jaterních funkcí nebo věku.⁽⁴²⁾

Tab. 3 Nežádoucí účinky PDE5i

Nežádoucí účinky	Sildenafil (%)	Tadalafil (%)	Vardenafil (%)	Avanafil 200 mg (%)
bolesti hlavy	12,8	14,5	16,00	9,3
návaly horka	10,4	4,1	12	3,7
dyspepsie	4,6	12,3	4	vzácné
kongesce nosní sliznice	1,1	4,3	10	1,9
nevolnost	1,2	2,3	2	0,6
abnormální zrakové vjemy	1,9		< 2	
bolest zad		6,5		< 2
myalgie		5,7		< 2

Popisované nežádoucí účinky jsou mírného charakteru.^(40, 42) Užití s jídlem může vést k opoždění nástupu účinku ve srovnání s užitím nalačno. Efekt léčby byl prokázán v mnoha podskupinách pacientů s erektilní dysfunkcí včetně obtížně léčitelných, jakými jsou například diabetici.

Výběr PDE5 inhibitoru

V současné době nejsou žádné dobře koncipované studie, které by přímo srovnávaly efekt jednotlivých PDEi nebo preferenci pacientů. Výběr tedy záleží na frekvenci pohlavního styku (příležitostně nebo pravidelně 3-4krát týdně), na vlastních zkušenostech pacienta a důkladném poučení lékařem. Pacienti by měli být poučeni jak lék užívat, zda jde o lék s krátkodobým či dlouhodobým účinkem a měli by znát jeho potenciální výhody (Tab. 3).

Pravidelné užívání PDE5i

Studie prováděné na zvířatech dokazují, že chronické užívání PDE5i signifikantně zlepšuje a chrání kavernózní tělesa před změnami v důsledku stárnutí, diabetu nebo chirurgického poškození.⁽⁴⁴⁻⁴⁸⁾ Žádná taková data však neexistují pro lidskou populaci. U lidí bylo prokázáno, že léčba tadalafilem 5 mg jednou denně u mužů trpících erektilní dysfunkcí různého stupně je dobře tolerovaná a efektivní.⁽⁴⁹⁾ Tadalafil 2,5 a 5 mg byl tedy v roce 2007 schválen EMA k dennímu užívání v léčbě ED. Pravidelné užívání tadalafilu 5 mg představuje možnou alternativu k příležitostnému užívání před stykem pro páry, které upřednostňují spontánní sexuální aktivitu. Pravidelné užívání může být také indikováno u pacientů se společnými příznaky LUTS a ED.

Interakce PDE5i s jinými léky

Absolutní kontraindikací užívání PDEi představuje užívání kterékoliv formy organických nitrátů (nitroglycerin, isosorbid mononitrát, isosorbid dinitrát) nebo jakéhokoliv nosiče oxidu dusnatého (NO) - např. preparáty pro léčbu anginózních bolestí nebo amylnitrit (poppers užívaný rekreačně). Jejich společné užití by vedlo k akumulaci cGMP a nekontrolovanému poklesu tlaku. Trvání interakce mezi organickými nitráty a PDE5i záleží na tom, o jakou konkrétní kombinaci preparátů se jedná. V případě, že má pacient, který užil PDE5i, bolesti na hrudi, může být nitroglycerin podán nejdříve za 24 hodin v případě sildenafilu (a pravděpodobně také vardenafilu) nebo za 48 hodin v případě tadalafilu a nejméně 12 hodin po užití avanafilu.⁽⁵⁰⁾ Současné užívání PDE5i a antihypertenziv (ACE inhibitorů, blokátorů angiotenzinového receptoru, betablokátorů a diuretik) může vést k mírnému aditivnímu snížení tlaku, které je obvykle nevýznamné. Obecně se nijak profil nežádoucích účinků u pacientů užívajících současně PDE5i a antihypertenziva nemění, a to ani v případě, kdy pacient užívá antihypertenziva několik. Všechny PDE5i mají jistou interakci s α -blokátory (hlavně doxazosinem) a za určitých okolností mohou vést k ortostatické hypotenzi. Z tohoto důvodu je doporučováno PDE5i podávat pouze pacientům se stabilizovanou léčbou α -blokátorem a začínat s nižší dávkou PDE5i. Současné užívání PDE5i a tamsulosinu není u většiny preparátů spojeno s klinicky signifikantním rizikem hypotenze.

Léky inhibující CYP34A ovlivňují metabolické odbourávání PDE5i a zvyšují tak jejich koncentraci v krvi. Mezi tyto léky patří například ketokonazol, ritonavir, atazanavir, klaritromycin, indinavir, itrakonazol, nafazodon, nelfinavir, saquinavir a telithromycin. Proto by pacienti užívající tyto preparáty měli

léčbu zahájit nejnižší dávkou PDE5i. Naopak léky jako rifampicin, fenobarbital, fenytoin a karbamazepin mohou indukovat aktivitu CYP34A a urychlit tak odbourávání PDE5i a pacienti tak mohou pro dostatečný efekt vyžadovat vyšší dávku. Korekce dávky je potřebná také u pacientů se závažným renálním nebo hepatálním postižením.

Podtlakové erektořky (VED - vacuum erection devices)

Mechanismus účinku VED spočívá v pasivním naplnění kavernózních těles krví, která je následně v topořivých tělesech retinována pomocí konstričního kroužku umístěného na kořen penisu. Úspěšnost dosažení erekce dostatečné pro pohlavní styk je až 90 % bez ohledu na příčinu erektilní dysfunkce a satisfakce udávaná pacienty v rozsahu 27-94 %.^(51, 52) Nevýhodou léčby je poměrně složitá manipulace a malá účinnost u levných nekvalitních přístrojů. U dlouhodobé aplikace klesá užívání pacienty po dvou letech na 50-64 %.⁽⁵³⁾ Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří bolestivost, neschopnost ejakulace, petechie, odřeniny a necitlivost, které se vyskytují u méně než 30 % pacientů.⁽⁴²⁾ Závažným nežádoucím účinkům, jako například nekroze kůže, lze předcházet odstraněním konstričního kroužku do 30 minut po pohlavním styku. Podtlakové erektořky jsou kontraindikovány u pacientů s poruchou koagulace nebo s antikoagulační léčbou, mohou být léčebnou modalitou pro starší pacienty s méně častou, nepravidelnou sexuální aktivitou a přítomností komorbidit, které vyžadují neinvazivní nemedikamentózní léčbu ED.^(51, 52)

Terapie rázovou vlnou

V poslední době byla uvedena na trh léčba erektilní dysfunkce rázovou vlnou nízké intenzity.⁽⁵⁴⁾ Podle prvních randomizovaných dvojité zaslepených studií bylo demonstrováno, že rázová vlna má pozitivní krátkodobý efekt u mužů s dobrou odpovědí na PDE5i.⁽⁵⁵⁾ Navíc předběžné výsledky poukazují také na zlepšení penilní hemodynamiky, endoteliální funkce a také IIEF u pacientů se závažnou ED se slabou odpovědí na PDE5i.^(56, 57) Dostupná data jsou však stále velmi limitovaná.

Psychosexuální terapie

Tento způsob léčby je řazen mezi metody první volby při terapii ED. Je tím však míněn spíše citlivý a empatický přístup k problémům pacienta, aktivní naslouchání a racionální vysvětlení podstaty problému v adekvátním prostředí a dostatečném časovém intervalu. Kvalifikovaná dlouhodobá psychoterapie (sexoterapie) by měla být prováděna zkušenými odborníky s dlouhodobým a dostatečným psychoterapeutickým výcvikem a je indikována u poruch erekce psychogenního charakteru.

Druhá linie léčby

Pacientům bez odezvy na perorální léčbu můžeme nabídnout aplikaci vazoaktivní látky (prostaglandin E1) do uretry ve formě pelety nebo intrakavernózně injekcí. Popisovaná úspěšnost této léčby je až 85 %.^(58, 59) Intrakavernózní aplikace vazoaktivních látek byla vůbec první medikamentózní léčbou ED, představenou již před více než 20 lety. Léčba nejlépe funguje u pacientů s normálním nebo relativně normálním venookluzivním mechanismem, například u pacientů s neurogení etiologií ED či erektilní dysfunkcí způsobenou arteriální nedostatečností. Tato metoda předpokládá dostatečnou motivaci a manuální zručnost pacienta, který provádí autoaplikaci jehlou přímo do topořivého tělesa. Dávka musí být předem určena po konzultaci s lékařem, protože při nevhodném dávkování hrozí priapismus (bolestivá

a dlouhotrvající erekce). Vhodně zvolená intrakavernózní léčba je velmi účinnou a pacienti dobře tolerovanou terapií.

Alprostadil (Karon[®]) je v současné době v ČR jediným dostupným léčivem na intrakavernózní léčbu erektilní dysfunkce.^(60, 61) Intrakavernózní aplikace je neefektivnější jako monoterapie při aplikaci dávky 5–40 µg. K navození erekce dochází po 5–15 minutách po aplikaci a trvá různě dlouho podle aplikované dávky. Pro osvojení správného dávkování a aplikace je nutný ambulantní návštev pod dozorem lékaře. V případě limitované manuální zručnosti či pohyblivosti pacienta je možná edukace jeho partnerky. Efektivita intrakavernózní aplikace alprostadilu u běžné populace pacientů s erektilní dysfunkcí a v jednotlivých podskupinách je > 70 %.^(60, 61) Z komplikací po aplikaci alprostadilu se může vyskytnout například bolest penisu (50 % pacientů udává bolest po aplikaci u 11 % ze všech aplikovaných injekcí), která však většinou spontánně vymizí po delším užívání. Dále to může být prolongovaná erekce (5 %), priapismus (1 %) a fibróza (2 %).^(60–62) Bolesti lze předcházet přidáním hydrogenuhličitanu sodného nebo lokálního anestetika. Kavernózní fibróza (způsobená malým hematodem) obvykle zmizí po několika měsících od přerušení aplikace. Ovšem fibróza tunica albuginea může způsobit včasný výskyt Peyronieho nemoci a může znamenat nutnost zastavení léčby. Systémové nežádoucí účinky jsou vzácné. Mezi nejčastější patří mírná hypotenze, hlavně při aplikaci vysokých dávek. Léčba je kontraindikovaná u pacientů s přecitlivělostí na alprostadil, u mužů s rizikem priapismu a mužů s poruchou koagulace. I přes publikovaná příznivá data 41–68 % pacientů léčbu přeruší, z toho většina již v průběhu 2–3 měsíců.^(61, 61, 63, 64) Důvodem přerušení léčby bývá touha po permanentním řešení (29 %), nedostatečný efekt (23 %), strach z jehel (23 %), strach z komplikací (22 %) a absence spontánnosti sexuální aktivity (21 %).

Intrauretrální aplikace alprostadilu

Specifickou formou alprostadilu (125–1000 µg) schválenou pro léčbu ED je speciální intrauretrální peleta.⁽⁶⁵⁾ Podle publikovaných studií vede aplikace k dostatečně pevné erekci u 30–65,9 % pacientů. V klinické praxi je však obvykle nutná aplikace vyšší dávky (500–1000 µg) s poměrně nekonzistentní odpovědí.^(65–67) Současná aplikace konstriktivního kroužku může efektivitu zvýšit.^(66, 67) Z nežádoucích účinků po aplikaci se může vyskytnout lokální bolestivost (29–41 %), celková slabost s hypotenzí (1,9–14 %), případně krvácení z uretry (5 %). Intrauretrální aplikace alprostadilu tedy představuje alternativu intrakavernózní aplikace u pacientů, kteří preferují méně invazivní léčbu. Efektivita léčby je však oproti intrakavernózní aplikaci významně nižší.⁽⁵⁹⁾

Třetí linie léčby (penilní protéza)

U pacientů, u nichž selhala farmakologická terapie a kteří upřednostňují trvalé řešení ED, je třeba zvážit operační implantaci penilní protézy. Obecně lze protézy rozdělit na **semirigidní**, které jsou mechanicky spolehlivější, ale bohužel přinášejí horší estetický efekt, a **inflatabilní**, umožňující erekci, která se velmi blíží přirozené. Inflatabilní protézy lze dále rozdělit na trojdílné, skládající se z vlastní protézy implantované do topořivých těles, pumpy uložené ve skrotu a balonkového rezervoáru intraabdominálně či paravezikálně, a jednodušší dvoudílné, které mají balonek/pumpu umístěnou ve skrotu. Většina pacientů preferuje inflatabilní protézy pro přirozenější vjem z erekce a možnosti zrušení rigidity penisu. Po implantaci semirigidní protézy je penis neustále tuhý a lze pouze mechanicky změnit jeho tvar. Bez ohledu na indikaci má implantace



Obr. 4 Trojdílná penilní protéza Coloplast Titan™

protézy obrovskou míru spokojenosti jak u pacientů (92–100 %), tak u partnerek (91–95 %) a je považována za nejspolehlivější léčbu přinášející současně největší efekt^(68–77) (Obr. 4).

Komplikace po implantaci

Výskyt možných komplikací nelze zastírat, ale je možno ho považovat za velmi nízký. Implantace penilní protézy může být spojena se dvěma nejčastějšími komplikacemi: infekce a mechanické selhání. Riziko mechanického selhání udávané u inflatabilní třídílné penilní protézy (AMS 700CX/CXRTM a Coloplast Alpha ITM) je < 5 % po pěti letech od implantace.^(77–79) Riziko infekce lze redukovat pečlivou chirurgickou technikou a adekvátní antibiotickou profylaxií proti grampozitivním i gramnegativním bakteriím na 2–3 % (primární implantace u nízkorizikových pacientů). Další redukci infekčních komplikací (až na 1–2 %) přináší možnost použití protéz impregnovaných antibiotiky (AMS Inhibizone™) nebo protéz s hydrofilním povrchem (Coloplast Titan™).^(77, 80–83) Rizikovou populaci představují pacienti podstupující operační revizi, imunokompromitovaní pacienti a pacienti s penilní fibrózou. Infekce často vyžaduje explantaci protézy a antibiotickou léčbu. Alternativou popisovanou v literatuře může být explantace infikované protézy a okamžitá implantace nové s úspěšností až 80 %.^(86–86) Penilní implantáty jsou atraktivním řešením pro pacienty bez dobré odpovědi na konzervativní léčbu a přinášejí vysokou efektivitu, bezpečnost a míru spokojenosti.

ZÁVĚR

Při vyšetřování každého pacienta s ED hrají důležitou roli anamnéza, včetně sexuální, využívání validovaných dotazníků a pečlivé objektivní vyšetření, které může pomoci odhalit jiné zdravotní poruchy vedoucí k ED. Využívání laboratorních vyšetření slouží k identifikaci reverzibilních rizikových faktorů podílejících se na ED a jejich odstranění či kompenzace může vést ke zlepšení erektilní funkce či pomoci k efektivní léčbě ED. Specifické diagnostické testy využíváme pouze u pacientů s primární ED, pacientů s psychogenní poruchou a u mladých pacientů s anamnézou poranění pánve či perinea, kteří by mohli profitovat z cévního chirurgického výkonu. Při léčbě ED bychom se měli primárně zaměřit na kauzální příčiny ED, pokud se tyto podaří identifikovat. První linií léčby je podávání PDE5i. Podmínkou úspěšné léčby je však správná edukace pacienta o jejich užívání. U starších pacientů s ne-

pravidelnou sexuální aktivitou, jejichž komorbiditu vyžadují neinvazivní léčebnou metodu, lze jako první linii léčby využít podtlakový erektor. Druhou linií léčby je intrakavernózní či intrauretrální aplikace prostaglandinu a třetí linií implantace penilní protězy.

Prohlášení: autoři v souvislosti s tématem práce nemají střet zájmů.

Literatura

1. **DONG, JY., et al.** *Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of prospective cohort studies.* J Am Coll Cardiol, 2011, 58, p. 1378. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21920268>
2. **GANDAGLIA, G., et al.** *A systematic review of the association between erectile dysfunction and -3-cardiovascular disease.* Eur Urol, 2014, 65, p. 968. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24011423>
3. **GUPTA, BP., et al.** *The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis.* Arch Intern Med, 2011, 171, p. 1797. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21911624>
4. **FELDMAN, HA., et al.** *Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study.* J Urol, 1994, 151, p. 54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8254833>
6. **BRAUN, M., et al.** *Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'.* Int J Impot Res, 2000, 12, p. 305. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11416833>
5. **JOHANNES, CB., et al.** *Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study.* J Urol, 2000, 163, p. 460. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647654>
7. **CAPOGROSSO, P., et al.** *One patient out of four with newly diagnosed erectile dysfunction is a young man - worrisome picture from the everyday clinical practice.* J Sex Med, 2013, 10, p. 1833. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23651423>
8. **GLINA, S., ET AL.** *Modifying risk factors to prevent and treat erectile dysfunction.* J Sex Med, 2013, 10, p. 115. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22971247>
9. **SEFTEL, AD., et al.** *Coexisting lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: a systematic review of epidemiological data.* Int J Clin Pract, 2013, 67, p. 32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23082930>
10. **BHASIN, S., et al.** *Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline.* J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95, p. 2536. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20525905>
11. **ISIDORI, AM., et al.** *A critical analysis of the role of testosterone in erectile dysfunction: from pathophysiology to treatment-a systematic review.* Eur Urol, 2014, 65, p. 99. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24050791>
12. **O'CONNOR, DB., et al.** *The relationships between sex hormones and sexual function in middle-aged and older European men.* J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96, E1577. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21849522>
13. **MAGGI, M., et al.** *Hormonal causes of male sexual dysfunctions and their management (hyperprolactinemia, thyroid disorders, GH disorders, and DHEA).* J Sex Med, 2013, 10, p. 661. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22524444>
14. **LAUMANN, EO., et al.** *The epidemiology of erectile dysfunction: results from the National Health and Social Life Survey.* Int J Impot Res, 1999, 11(Suppl 1), p. S60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10554933>
15. **MINER, M., et al.** *Cardiometabolic risk and female sexual health: the Princeton III summary.* J Sex Med, 2012, 9, p. 641. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22372651>
16. **HATZICHRISTOU, DG., et al.** *Nocturnal penile tumescence and rigidity monitoring in young potent volunteers: reproducibility, evaluation criteria and the effect of sexual intercourse.* J Urol, 1998, 159, p. 1921. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9598488>
17. **HATZICHRISTOU, DG., et al.** *Hemodynamic characterization of a functional erection. Arterial and corporeal veno-occlusive function in patients with a positive intracavernosal injection test.* Eur Urol, 1999, 36, p. 60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10364657>
18. **SIKKA, SC., et al.** *Standardization of vascular assessment of erectile dysfunction: standard operating procedures for duplex ultrasound.* J Sex Med, 2013, 10, p. 120. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22970798>
19. **GLINA, S., et al.** *SOP: corpus cavernosum assessment (cavernosography/cavernosometry).* J Sex Med, 2013, 10, p. 111. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22971225>
20. **TAJAR, A., et al.** *Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS).* J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97, p. 1508. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22419720>
21. **BUVAT, J., et al.** *Endocrine aspects of male sexual dysfunctions.* J Sex Med, 2010, 7, p. 1627. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20388162>
22. **WANG, C., et al.** *Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations.* J Androl, 2009, 30, p. 1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18772485>
23. **KHERA, M., et al.** *A new era of testosterone and prostate cancer: from physiology to clinical implications.* Eur Urol, 2014, 65, p. 115. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24011426>
24. **BAILLARGEON, J., et al.** *Risk of Myocardial Infarction in Older Men Receiving Testosterone Therapy.* Ann Pharmacother, 2014, 48, p. 1138. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24989174>
25. **BASARIA, S., et al.** *Adverse events associated with testosterone administration.* N Engl J Med, 2010, 363, p. 109. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20592293>
26. **FERNANDEZ-BALSELLS, MM., et al.** *Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis.* J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95, p. 2560. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20525906>
27. **HADDAD, RM., et al.** *Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and metaanalysis of randomized placebo-controlled trials.* Mayo Clin Proc, 2007, 82, p. 29. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17285783>
28. **VIGEN, R., et al.** *Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels.* JAMA, 2013, 310, p. 1829. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24193080>
29. **CORONA, G., et al.** *Cardiovascular risk associated with testosterone-boosting medications: a systematic review and meta-analysis.* Expert Opin Drug Saf, 2014, 13, p. 1327. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25139126>
30. **SOHN, M., et al.** *Standard operating procedures for vascular surgery in erectile dysfunction: revascularization and venous procedures.* J Sex Med, 2013, 10, p. 172. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23171072>
31. **MONCADA, I., et al.** *Efficacy of sildenafil citrate at 12 hours after dosing: re-exploring the therapeutic window.* Eur Urol, 2004, 46, p. 357. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15306108>
32. **GIULIANO, F., et al.** *Safety of sildenafil citrate: review of 67 double-blind placebo-controlled trials and the postmarketing safety database.* Int J Clin Pract, 2010, 64, p. 240. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19900167>
33. **TSERTSVADZE, A., et al.** *Oral sildenafil citrate (viagra) for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of harms.* Urology, 2009, 74, p. 831. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19592078>
34. **GOLDSTEIN, I., et al.** *Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction.* J Urol, 2002, 167, p. 1197. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11905901>
35. **CURRAN, M., et al.** *Tadalafil.* Drugs, 2003, 63, p. 2203. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14498756>
36. **KEATING, GM., et al.** *Vardenafil: a review of its use in erectile dysfunction.* Drugs, 2003, 63, p. 2673. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14636086>
37. **CHUNG, E., et al.** *A state of art review on vardenafil in men with erectile dysfunction and associated underlying diseases.* Expert Opin Pharmacother, 2011, 12, p. 1341. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21548725>
38. **SANFORD, M.** *Vardenafil orodispersible tablet.* Drugs, 2012, 72, p. 87. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22191797>
39. **DEBRUYNE, FM., et al.** *Time to onset of action of vardenafil: a retrospective analysis of the pivotal trials for the orodispersible and film-coated tablet formulations.* J Sex Med, 2011, 8, p. 2912. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21883954>
40. **WANG, R., et al.** *Selectivity of avanafil, a PDE5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction: implications for clinical safety and improved tolerability.* J Sex Med, 2012, 9, p. 2122. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22759639>
41. **KYLE, JA., et al.** *Avanafil for erectile dysfunction.* Ann Pharmacother, 2013, 47, p. 1312. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24259695>
42. **GOLDSTEIN, I., et al.** *A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of avanafil in subjects with erectile dysfunction.* J Sex Med, 2012, 9, p. 1122. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22248153>
43. **HELLSTROM, WJ., et al.** *Efficacy of Avanafil 15 Minutes after Dosing in Men with Erectile Dysfunction: A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study.* J Urol, 2015, 194, p. 485. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25591992>
44. **BEHR-ROUSSEL, D., et al.** *Chronic sildenafil improves erectile function and endothelium-dependent cavernosal relaxations in rats: lack of tachyphylaxis.* Eur Urol, 2005, 47, p. 87. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15582254>
45. **FERRINI, MG., et al.** *Vardenafil prevents fibrosis and loss of corporal smooth muscle that occurs after bilateral cavernosal nerve resection in the rat.* Urology, 2006, 68, p. 429. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16904479>
46. **FERRINI, MG., et al.** *Long-term continuous treatment with sildenafil ameliorates aging-related erectile dysfunction and the underlying corporal fibrosis in the rat.* Biol Reprod, 2007, 76, p. 915. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17287493>
47. **KOVANECZ, I., et al.** *Chronic daily tadalafil prevents the corporal fibrosis and veno-occlusive dysfunction that occurs after cavernosal nerve resection.* BJU Int, 2008, 101, p. 203. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17888043>
48. **VIGNOZZI, L., et al.** *Effect of chronic tadalafil administration on penile hypoxia induced by cavernous neurotomy in the rat.* J Sex Med, 2006, 3, p. 419. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16681467>
49. **PORST, H., et al.** *Tadalafil once daily in men with erectile dysfunction: an integrated analysis of data obtained from 1913 patients from six randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical studies.* Eur Urol, 2014, 65, p. 455. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24119319>
50. **SEWINGEN, D., et al.** *Hemodynamic effect of avanafil and glyceryl trinitrate*

- coadministration. *Drugs Context*, 2013, 2013, p. 212248. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24432037>
- 51. LEVINE, LA., et al.** Vacuum constriction and external erection devices in erectile dysfunction. *Urol Clin North Am*, 2001, 28, p. 335. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11402585>
- 52. YUAN, J., et al.** Vacuum therapy in erectile dysfunction – science and clinical evidence. *Int J Impot Res*, 2010, 22, p. 211. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20410903>
- 53. Cookson, M.S., et al.** Long-term results with vacuum constriction device. *J Urol*, 1993, 149: 290. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8426404>
- 54. VARDI, Y., et al.** Can low-intensity extracorporeal shockwave therapy improve erectile function? A 6-month follow-up pilot study in patients with organic erectile dysfunction. *Eur Urol*, 2010, 58, p. 243. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20451317>
- 55. VARDI, Y., et al.** Does low intensity extracorporeal shock wave therapy have a physiological effect on erectile function? Short-term results of a randomized, double-blind, sham controlled study. *J Urol*, 2012, 187, p. 1769. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22425129>
- 56. GRUENWALD, I., et al.** Shockwave treatment of erectile dysfunction. *Ther Adv Urol*, 2013, 5, p. 95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23554844>
- 57. GRUENWALD, I., et al.** Low-intensity extracorporeal shock wave therapy – a novel effective treatment for erectile dysfunction in severe ED patients who respond poorly to PDE5 inhibitor therapy. *J Sex Med*, 2012, 9, p. 259. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22008059>
- 58. Coombs, PG., et al.** A review of outcomes of an intracavernosal injection therapy programme. *BJU Int*, 2012, 110: 1787. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22564343>
- 59. SHABSIGH, R., et al.** Intracavernous alprostadil alfadex is more efficacious, better tolerated, and preferred over intraurethral alprostadil plus optional actis: a comparative, randomized, crossover, multicenter study. *Urology*, 2000, 55, p. 109. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10654905>
- 60. EARDLEY, I., et al.** Pharmacotherapy for erectile dysfunction. *J Sex Med*, 2010, 7, p. 524. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20092451>
- 61. PORST, H., et al.** SOP conservative (medical and mechanical) treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med*, 2013, 10, p. 130. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23343170>
- 62. LAKIN, MM., et al.** Intracavernous injection therapy: analysis of results and complications. *J Urol*, 1990, 143, p. 1138. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2342174>
- 63. GUPTA, R., et al.** Predictors of success and risk factors for attrition in the use of intracavernous injection. *J Urol*, 1997, 157, p. 1681. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9112505>
- 64. SUNDARAM, CP., et al.** Long-term follow-up of patients receiving injection therapy for erectile dysfunction. *Urology*, 1997, 49, p. 932. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9187703>
- 65. PADMA-NATHAN, H., et al.** Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral alprostadil. Medicated Urethral System for Erection (MUSE) Study Group. *N Engl J Med*, 1997, 336, p. 1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8970933>
- 66. COSTA, P., et al.** Intraurethral alprostadil for erectile dysfunction: a review of the literature. *Drugs*, 2012, 72, p. 2243. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23170913>
- 67. MULHALL, JP., et al.** Analysis of the consistency of intraurethral prostaglandin E(1) (MUSE) during at-home use. *Urology*, 2001, 58, p. 262. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11489714>
- 68. MARTINEZ-SALAMANCA, JI., et al.** Penile prosthesis surgery in patients with corporal fibrosis: a state of the art review. *J Sex Med*, 2011, 8, p. 1880. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21492405>
- 69. BETTOCCHI, C., et al.** Patient and partner satisfaction after AMS inflatable penile prosthesis implant. *J Sex Med*, 2010, 7: 304. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19758282>
- 70. CHUNG, E., et al.** Penile prosthesis implantation for the treatment for male erectile dysfunction: clinical outcomes and lessons learnt after 955 procedures. *World J Urol*, 2013, 31, p. 591. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22457032>
- 71. FALCONE, M., et al.** Prospective analysis of the surgical outcomes and patients' satisfaction rate after the AMS Spectra penile prosthesis implantation. *Urology*, 2013, 82, p. 373. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23791218>
- 72. HENRY, GD., et al.** A survey of patients with inflatable penile prostheses: assessment of timing and frequency of intercourse and analysis of implant durability. *J Sex Med*, 2012, 9, p. 1715. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22568579>
- 73. KIM, DS., et al.** AMS 700CX/CXM inflatable penile prosthesis has high mechanical reliability at longterm follow-up. *J Sex Med*, 2010, 7, p. 2602. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20384938>
- 74. LUX, M., et al.** Outcomes and satisfaction rates for the redesigned 2-piece penile prosthesis. *J Urol*, 2007, 75, p. 262. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17162061>
- 76. NATALI, A., et al.** Penile implantation in Europe: successes and complications with 253 implants in Italy and Germany. *J Sex Med*, 2008, 5, p. 1503. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18410306>
- 77. HELLSTROM, WJ., et al.** Implants, mechanical devices, and vascular surgery for erectile dysfunction. *J Sex Med*, 2010, 7, p. 501. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20092450>
- 78. CARSON, CC., et al.** Efficacy, safety and patient satisfaction outcomes of the AMS 700CX inflatable penile prosthesis: results of a long-term multicenter study. *AMS 700CX Study Group. J Urol*, 2000, 164, p. 376. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10893589>
- 79. WILSON, SK., et al.** Comparison of mechanical reliability of original and enhanced Mentor Alpha I penile prosthesis. *J Urol*, 1999, 162, p. 715. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10458350>
- 80. CARSON, CC., 3rd, et al.** Long-term infection outcomes after original antibiotic impregnated inflatable penile prosthesis implants: up to 7.7 years of followup. *J Urol*, 2011, 185, p. 614. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21168870>
- 81. DAROUICHE, RO., et al.** North American consensus document on infection of penile prostheses. *Urology*, 2013, 82, p. 937. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23958508>
- 82. SEREFOGLU, EC., et al.** Long-term revision rate due to infection in hydrophilic-coated inflatable penile prostheses: 11-year follow-up. *J Sex Med*, 2012, 9, p. 2182. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22759917>
- 83. ZARGAROFF, S., et al.** National trends in the treatment of penile prosthesis infections by explantation alone vs. immediate salvage and reimplantation. *J Sex Med*, 2014, 11, p. 1078. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24628707>
- 84. HENRY, GD., et al.** An outcomes analysis of over 200 revision surgeries for penile prosthesis implantation: a multicenter study. *J Sex Med*, 2012, 9, p. 309. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22082149>
- 85. TROST, LW., et al.** Long-term outcomes of penile prostheses for the treatment of erectile dysfunction. *Expert Rev Med Devices*, 2013, 10, p. 353. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23668707>
- 86. MULCAHY, JJ.** Long-term experience with salvage of infected penile implants. *J Urol*, 2000, 163, p. 481. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647660>

e-mail: tomash.hradec@gmail.com

Léčba pokročilého karcinomu prostaty

MUDr. Lenka Plincelnerová, MUDr. Otakar Čapoun, FEBU

Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Urologická klinika

SOUHRN

Karcinom prostaty je jedno z nejčastějších onkologických onemocnění mužů v České republice. Pokročilé stadium vyžaduje komplexní terapii za využití různých skupin léčiv a sekvencí jejich podání. Ve většině případů je karcinom prostaty zpočátku citlivý k hormonální blokádě, postupně ale tuto závislost na hormonální manipulaci ztrácí. Vzniká tak kastračně rezistentní karcinom prostaty (castration resistant prostate cancer – CRPC). Dříve jedinou možností léčby pro toto stadium byla chemoterapie. V posledních letech se však objevily nové preparáty, které vykazují dobré terapeutické výsledky i u CRPC. Nedílnou součástí léčby karcinomu prostaty je ovlivnění kostních metastáz.

KLÍČOVÁ SLOVA

karcinom prostaty • kastračně rezistentní karcinom prostaty • hormonální manipulace • abirateron • enzalutamid • radium-223

SUMMARY

Plincelnerova, L., Capoun, O. Treatment of advanced prostate cancer
Prostate cancer is one of the most common malign diseases occurring in men population in the Czech Republic. Advanced stage of the disease requires comprehensive therapy by using different groups of drugs and different timing and sequences of its use. As the time goes, initially hormone-dependent carcinoma advances new growing characteristics and becomes hormone-independent (castration resistant prostate cancer – CRPC). Until recently, the only option for CRPC was chemotherapy. During the last years, scientists have developed new hormonal drugs we can use with good results even in CRPC treatment. Furthermore, there are new drugs used in prostate cancer bone metastases.

KEY WORDS

prostate carcinoma • castration resistant prostate cancer • hormonal therapy • abiraterone • enzalutamide • radium-223

Karcinom prostaty (KP) je nejčastější urologickou malignitou mužů v České republice a po bronchogenním karcinomu druhou nejčastější příčinou úmrtí pacientů na onkologické onemocnění. Podle odhadů Národního onkologického registru je v ČR každý rok nově diagnostikováno asi 9000 případů, z toho cca 12 % je primárně metastatických (odhady pro rok 2014).⁽¹⁾ Přestože incidence za poslední roky výrazně stoupá (tento fakt je dán lepšími diagnostickými možnostmi a především velmi dobře dostupným vyšetřením hladiny prostatického specifického antigenu [PSA]), absolutní počet úmrtí za rok zůstává od přelomu tisíciletí bez větších rozdílů. Celosvětově

je nejvyšší incidence onemocnění u Afroameričanů žijících v Severní Americe a na Karibských ostrovech, nejnižší je naopak u asijské populace. Z rizikových faktorů jsou studii podloženy pouze vyšší věk, etnický původ a genetická zátěž. U ostatních (obezita, živočišné tuky ve stravě, hypertenze, chronická prostatitida, sexuálně přenosné infekce [sexually transmitted diseases, STD], kouření tabáku či expozice různými chemickými činidly – kadmium, pesticidy) nebyl signifikantní vliv na vznik KP zatím prokázán. Asi 15 % pacientů s tímto onemocněním má rodinnou anamnézu výskytu KP, čistě geneticky podmíněný karcinom se pak vyskytuje asi v 9 % případů (jedná se o pacienty, kteří mají alespoň tři příbuzné s tímto onemocněním v přímé linii nebo dva přímé příbuzné, kteří onemocněli KP před 55. rokem věku). V některých případech hereditárních karcinomů prostaty je prokázána mutace genů BRCA1 a BRCA2, dále jsou studovány geny HPC1 a fúze TMPRSS2-ETS.⁽²⁾ V téměř 100 % případů se jedná o histologický typ adenokarcinomu prostaty. Dále se věnujeme pouze tomuto typu nádoru. Kurativně lze ovlivnit pouze lokalizovaný a ve vybraných případech i lokálně pokročilý KP, a to radikální prostatektomií nebo radikální radioterapií. Pokročilé onemocnění se pak stává výzvou nejen pro urology, ale vzhledem k potřebě multidisciplinárního terapeutického přístupu rovněž pro onkology, radiační onkology, radiology a jiné odborníky. Pokročilý KP je dobře léčitelné onemocnění a přestože existují nejrůznější skupiny léčiv, které lze použít v různých modalitách (režimech), je nutné mít na paměti, že se jedná pouze o paliativní terapii. Vzhledem k tomu, že 80 % všech karcinomů prostaty je hormonálně závislých, je léčba pokročilého KP směřována do této oblasti.

HORMONÁLNÍ PROSTŘEDÍ PROSTATY, PATOFYZIOLOGIE KARCINOMU PROSTATY

Růst zdravých prostatických žlázek i karcinomu prostaty je podmíněn přítomností testosteronu, produkovaného Leydigovými buňkami varlete. Adenokarcinom prostaty tedy nikdy nevznikne u muže před pubertou anebo s absencí testosteronu. Produkci testosteronu řídí osa hypotalamus – hypofýza – varle (osa HHV, Obr. 1): hypotalamus sekrecí LHRH (gonadoliberin) působí na hypofýzu, která secernuje hormony LH (lutropin) a FSH (folikuly stimulující hormon). Tyto hormony dále působí ve varlatech na Leydigovy buňky a ty pak produkují testosteron. Takto vzniká až 95 % testosteronu v těle. Zbývající syntéza (5–10 % celkové sekrece) připadá na androgeny pocházející z kůry nadledvin (androstendion, dihydroandrosteron) působením osy hypotalamus – hypofýza – nadledviny a v minimálním množství rovněž na periferní tukovou tkáň. V prostatě probíhá konverze testosteronu pomocí enzymu 5 α -reduktázy na dihydrotestosteron (DHT), který má až 5krát vyšší afinitu k prostatickým androgenním receptorům (AR). Navázáním ligandu (DHT) na androgenní receptor vzniká komplex DHT-AR, který se přesouvá do jádra prostatické buňky a tam spouští kaskádu

transkripce, proteosyntézy a nakonec replikace prostatické buňky.⁽³⁾ Znalost osy HHV je zcela nezbytná k pochopení patofyziologie KP a také jeho hormonální terapie. Zásahy do této osy na jejích různých úrovních a s různým načasováním jsou totiž využívány terapeuticky.

LÉČEBNÉ OVLIVNĚNÍ KARCINOMU PROSTATY POMOCÍ HORMONÁLNÍ MANIPULACE

Základ k léčbě pokročilého karcinomu prostaty pomocí hormonální manipulace položili roku 1941 Charles Huggins a Clarence Hodges provedením androgenní ablace – bilaterální orchiektomií. Jejím efektem bylo zmenšení velikosti nádoru a snížení hladiny alkalické fosfatázy (ALP). Objev byl roku 1966 oceněn Nobelovou cenou.⁽⁴⁾ Poznotek o závislosti vzniku a růstu nádorové buňky na androgenech je využíván dodnes. Obecně se hormonální léčba (androgen deprivace, ADT) dělí na kastraci (blokáda syntézy testosteronu vedoucí k jeho kastracím hladinám) a na léčbu antiandrogeny (blokáda vazby testosteronu na androgenní receptor bez vlivu na hladinu testosteronu).

KASTRACÍ LÉČBA

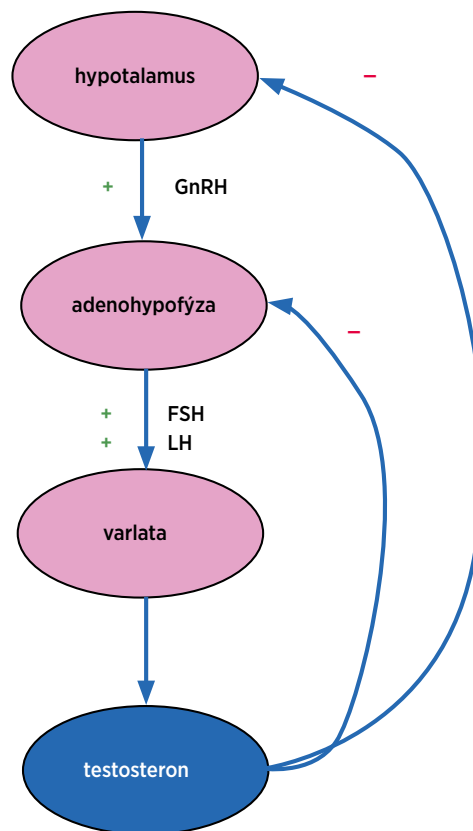
Cílem blokády syntézy testosteronu je navození kastracím hladin tohoto hormonu a tím ovlivnění růstu KP. Přestože je v posledních letech diskutována, za kastraci je považována hladina testosteronu pod 1,7 nmol/l (50 ng/dl). Hladina testosteronu v těle nikdy neklesá na nulu vzhledem k reziduální syntéze (nadledviny, periferní tuková tkáň).

CHIRURGICKÁ KASTRACE

Je považována za zlatý standard v kastracím léčbě a je prvním a dodnes používaným způsobem léčby pokročilého karcinomu prostaty. Operační výkon je technicky jednoduchý, krátký, s nízkým rizikem komplikací. Možné je i provedení výkonu v lokální anestezii. Existují dvě možnosti chirurgické kastrace – kompletní bilaterální orchiektomie s odebráním obou varlat ze skrotálního přístupu a dále subkapsulární orchiektomie – pulpektomie – kdy se odebírá pouze hormonálně aktivní tkáň – dřev varlat – a tunica albuginea je ponechána. K hormonální odpovědi (pokles PSA) dochází během 2–5 h po operaci, klinickou odpověď pak můžeme u symptomatických nemocných očekávat do 24 hodin od výkonu.⁽⁵⁾ Jedná se o nejrychlejší metodu, kterou lze použít k dosažení kastracím hladin testosteronu. Další výhodou je, že nehrozí selhání terapie. Nevýhodou je naopak ireverzibilní androgenní ablace, tedy nemožnost provádění intermitentní androgenní suprese (IAS), psychická zátěž pacienta, kterou často nedokáže muž akceptovat, trvalý pokles libida a erektilní dysfunkce, která nastane asi ve dvou třetinách případů. Kosmetický efekt je možné vylepšit implantací testikulárních protéz. Z hlediska negativních účinků na kardiovaskulární systém pacienta je chirurgická kastrace naopak nejbezpečnější metodou. Dnes je chirurgická kastrace volena u pacientů s nízkou compliance k léčbě, eventuálně tam, kde ji pacient sám preferuje. Obecně se dnes dává přednost farmakologickým postupům vedoucím k androgenní ablací. Medikamentózní kastrace má podobnou efektivitu jako chirurgická kastrace, navíc umožňuje provádět IAS (cyklické vysazování a znovunasazování léčby, v závislosti na biochemické a klinické odpovědi pacienta).

FARMAKOLOGICKÁ KASTRACE

LHRH analoga (na českém trhu dostupné goserelin, leuprorelin, triptorelin) jsou standardní prvoliniou léčbou pokročilého karcinomu prostaty. Syntetická analoga LHRH byla



Obr. Osa hypotalamus – hypofýza – varle

vyvinuta v 80. letech minulého století a mají mnohem vyšší účinnost než přirozený LHRH (chemicky se jedná o dekaeptid, od přirozeného LHRH se liší v pořadí aminokyselin). LHRH analoga snižují syntézu testosteronu zásahem do osy HHV. Mechanismus jejich účinku se vysvětluje vyčerpáním přirozené sekrece LHRH, kdy po předchozí hyperstimulaci hypofýzy dochází k tzv. down-regulaci receptorů v hypofýze a následně k útlumu tvorby LHRH a syntézy testosteronu. Při léčbě LHRH analogy dochází k tzv. flare-up fenoménu. Počáteční hyperstimulaci hypofýzy je hladina testosteronu přechodně zvýšena a může mít negativní dopad na klinický stav pacienta. Rozlišují se tři druhy flare-up fenoménu: biochemický (elevace PSA), radiologický (asymptomatická radiografická progresse KP, metastáz) a klinický (zhoršení klinických symptomů, např. akutní močová retence, akutní renální selhání s hydronefrozou při subvezikální obstrukci nebo patologická fraktura obratle s možnou lézí míšni z útlaku). Rizikovými pacienty jsou nemocní s kostními metastázami, symptomatickým onemocněním a rozsáhlým onemocněním. Flare-up fenomén pacienta ohrožuje prvních 14 dní po zahájení terapie LHRH analogy a proto se na tuto dobu přechodně terapie doplňuje o antiandrogeny, které blokadou vazby testosteronu na buňky KP zamezují rozvoji flare-up. Farmakologická kastrace spočívá v injekční aplikaci depotních forem léku v rozmezí jednoho až šesti měsíců. Během léčby je nutná monitorace hladiny testosteronu. Asi v 10 % případů LHRH analoga nedosáhnou kastracím hodnot, a pak volíme medikamentózní kastraci pomocí LHRH antagonistů nebo chirurgickou kastraci. LHRH antagonisté (degarelix) blokují syntézu testosteronu přímou vazbou na LHRH receptor. Kompetitivní vazbou na

receptor v hypofýze blokuje syntézu LH a FSH. Flare-up fenomén není vyjádřen, na začátku léčby tedy není nutné použít antiandrogeny. Efekt kastrace se dostavuje stejně rychle jako u chirurgické kastrace, tedy v řádu hodin. Antagonisté LHRH se s výhodou uplatňují u pacientů symptomatických, s rozsáhlým metastatickým postižením.

Zatím nebyl prokázán klinický význam výrazně nižších hladin testosteronu, než je konvenčně stanovená hranice 1,7 nmol/l (50 ng/dl). Mezi hlavní prognostické parametry u metastatického KP patří výkonnostní stav pacienta, stupeň bolesti, přítomnost viscerálních metastáz a hodnoty prostatického specifického antigenu (PSA), alkalické fosfatázy (ALP), laktátdehydrogenázy (LDH) nebo hemoglobinu (Hb). Hodnota nadíru PSA po zahájení hormonální blokady může pomoci ve stanovení prognózy celkového přežití.⁽⁶⁾

ANTIANDROGENY

Při progresi onemocnění během aplikace LHRH analog (tj. 1. linie léčby) přistupujeme k 2. linii léčby pomocí antiandrogenů. V klinické praxi jsou využívány od 70. let minulého století. Druhá linie léčby spočívá v ponechání kastrační léčby a rozšíření o antiandrogeny na tzv. maximální androgenní blokádu (MAB). Antiandrogeny blokuje androgenní receptor tak, že se na něj kompetitivně naváží, takže blokuje účinek testosteronu na prostatickou, respektive nádorovou buňku. Antiandrogeny nemají vliv na hladinu testosteronu v krvi. Dělíme je na steroidní a nesteroidní. Nesteroidní antiandrogeny působí pouze periferním účinkem, steroidní antiandrogeny navíc zásahem do osy HHV blokuje syntézu LH a FSH a snižují tak syntézu testosteronu. V monoterapii mají antiandrogeny jen omezenou indikaci využití, zpravidla se podávají společně s kastrační léčbou.

Steroidní antiandrogeny (cyproteron acetát) mají progesteronové účinky, centrálně inhibují hypofýzu a tím snižují hladinu testosteronu. Zároveň potlačují adrenální aktivitu. Z vedlejších účinků uvádíme snížení libida a erektilní funkce, kardiovaskulární toxicitu a hepatotoxicitu.

Nesteroidní antiandrogeny (bicalutamid) neovlivňují libido, erektilní funkce a kostní denzitu. Z nežádoucích účinků se objevují gynekomastie, bolesti prsou, návaly horka, průjem a hepatotoxicita.

Rozhodnutí o zahájení hormonální léčby u KP je klíčovým krokem. Během přibližně dvou až tří let totiž většina původně hormonálně senzitivních nádorů dospěje do stadia kastrační rezistence.⁽⁵⁾ Podle doby zahájení dělíme léčbu na včasnou a odloženou. V případě odložené léčby je cílem zkrátit období nežádoucích účinků a zachování kvality života. Hormonální léčbu můžeme odložit u asymptomatických pacientů s KP nízkého nebo středního rizika a bez mnohočetných metastáz. Dále může být léčba podávána kontinuálně anebo v intermitentním

režimu. Pokud cyklicky nasazujeme a vysazujeme androgenní blokádu, dosáhneme tím oddálení (nikoliv však potlačení) rozvoje hormonální nezávislosti. Tento fakt je vysvětlován teorií, že při včasném vysazení androgenní blokady je růst nádoru opět dán především androgen dependentními mechanismy, které zase budou dobře odpovídat na androgenní blokádu. Tento princip se nazývá intermitentní androgenní suprese (IAS). Z ekonomického hlediska tato metoda navíc snižuje náklady na léčbu. Pokles PSA a zlepšení symptomů jsou přitom podobné jako u androgenní blokady, podávané kontinuálně. Nevýhodou je nutnost častějších návštěv a nezbytná je dobrá compliance pacienta.

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY HORMONÁLNÍ LÉČBY

Nežádoucí účinky hormonální léčby KP vyplývají ze snížené hladiny testosteronu a můžeme je rozdělit na krátkodobé (kastrační syndrom) a dlouhodobé. V rámci kastračního syndromu se u pacientů objevují ztráta libida, erektilní dysfunkce, únava, návaly horka, emoční labilita, deprese, pokles svalového tonu, snížení psychické aktivity a celkové vitality. Z dlouhodobých nežádoucích účinků pak přicházejí metabolické změny: změna distribuce tuku s rozvojem obezity, dále inzulínová rezistence s rizikem rozvoje diabetu a dyslipidémie. Dlouhodobé nežádoucí účinky vedou ke kardiovaskulární toxicitě.⁽⁸⁾ Deplece testosteronu způsobuje dysfunkci endotelitální výstelky cév s možnou formací aterosklerotických plátů a rizikem rozvoje akutního koronárního syndromu.⁽⁹⁾ V ještě dlouhodobějším horizontu pak dochází k úbytku kostní hmoty, rozvoji osteoporózy a riziku patologické fraktury u pacientů s metastatickým postižením skeletu.⁽¹⁰⁾ Rozhodnutí o zahájení nebo změně hormonální léčby musí tedy zohlednit věk a komorbiditu pacienta, přítomnost symptomů a v neposlední řadě také pacientovy preference. U lokalizovaného stadia není hormonální léčba indikována, dlouhodobé výsledky léčby jsou v tomto případě dokonce horší v porovnání s placebem, a to právě kvůli nežádoucím účinkům. Hormonální manipulace je základní léčbou pro pokročilý KP a spočívá v provedení kastrace, v případě progresu přidáváme antiandrogeny (maximální androgenní blokáda – MAB) a pokud onemocní dále progreduje, ponecháváme kastrační léčbu, antiandrogeny odebíráme a dále je indikována chemoterapie a v posledních letech hlavně hormonální preparáty 2. generace a jiné léky (Tab. 1).

KASTRAČNĚ REZISTENTNÍ KARCINOM PROSTATY

Karcinom prostaty získává v průběhu léčby v prostředí androgenní deprivace nové růstové charakteristiky a vyvíjí mechanismy, které mu umožňují růst nezávisle na přítomnosti testosteronu. Karcinom přestává být hormonálně dependentní a rozvíjí se stadiem kastračně rezistentního karcinomu prostaty (CRPC). Do tohoto stadia dospěje asi 20 % pacientů v průběhu pěti let

Tab. 1 Základní přehled léčebných možností dostupných v hormonální léčbě pokročilého karcinomu prostaty

Hormonálně dependentní karcinom prostaty			
kastrační léčba	chirurgická	kompletní bilaterální nebo subkapsulární orchiektomie	
	medikamentózní	LHRH analoga	leuprorelin goserelin triptorelin
		LHRH antagonisté	degarelix
antiandrogeny	steroidní nesteroidní		cyproteron acetát
			bicalutamid

Spolehlivý partner v léčbě rakoviny prostaty



Spolehlivost přinášíme
v mnoha oblastech

ÚČINNOST
DÁVKOVÁNÍ
LÉKOVÁ FORMA
APLIKAČNÍ SYSTÉM
KVALITA ŽIVOTA

 **Diphereline® S.R. 11,25 mg**
triptorelin

Zkrácená souhrnná informace o přípravku DIPHERELINE® S.R. 11,25mg.

Kvalitativní a kvantitativní složení: Prášek: 1 lahvička obsahuje: léčivá látka – Triptorelinum 15,0mg, (odpovídá triptorelini embonas 19,5 mg). 1 dávka obsahuje: 11,25mg triptorelinu. Rozpouštědlo: 1 ampulka obsahuje: Mannitolum 16,00mg, Aqua pro injectione q.s. ad. 2000,00mg. **Indikace:** Rakovina prostaty; Léčba místně pokročilé nebo metastatické rakoviny prostaty. Pacienti, kteří dosud nedostávali hormonální terapii, vykazují markantnější odpověď na léčbu a odpovídají častěji. Genitální a extragenitální endometrióza (stádium I až IV); Léčba by neměla být podávána déle než 6 měsíců (viz Nežádoucí účinky). Nedoporučuje se provádět druhou léčebnou kúru triptorelinem či jiným GnRH analogem. Předčasná puberta: Před 8 lety věku u dívek a 9 lety u chlapců. **Dávkování a způsob podání:** Jedna intramuskulární injekce Diphereline S.R. 11,25mg každé 3 měsíce. Viz Souhrnná informace o přípravku. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na GnRH, jeho analoga nebo kteroukoli složku léčivého přípravku (viz bod „Nežádoucí účinky“). **Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití:** U dospělých může dlouhodobá léčba analogy GnRH vést ke ztrátě kostní hmoty, což zvyšuje riziko osteoporózy. Úprava antihypertenzní léčby může být potřeba u pacientů s takovou léčbou. Před předepsáním triptorelinu by mělo být potvrzeno, že pacientka není těhotná. Rakovina prostaty: Triptorelin, tak jako jiná analoga GnRH, nejprve působí přechodné zvýšení hladiny sérového testosteronu a případnou následnou exacerbaci příznaků zpravidla spojených s rakovinou prostaty. Ke zrušení tohoto iničiálního vzestupu hladiny testosteronu je možné zvážít užití antiandrogenu na začátku léčby. Pacienti s močovou obstrukcí nebo kompresí míchy nebo pacienti s obzvláštním rizikem jejich rozvoje by měli být pozorně sledováni. Je užitečné pravidelně kontrolovat krevní hladiny testosteronu, které by neměly přesáhnout 1 ng/ml. Předčasná puberta: U dívek – počáteční ovarální stimulace na počátku léčby, následovaná léčbou způsobeným výrazným estrogenů, může vést v prvním měsíci k vaginálnímu krvácení mírné nebo střední intenzity. Endometrióza: Při užití v doporučené dávce působí triptorelin konstantní hypogonadotropickou amenorheu. Jestliže se krvácení objeví po prvním měsíci, měla by se změnit hladina plasmatického estradiolu a pokud je hladina pod 50 pg/ml, mělo by se pátrat po možné organické lézi. Po vysazení léčby se navrácí ovarální funkce a ovulace se objevuje přibližně 5 měsíců po poslední injekci. Nehormonální metoda antikoncepce by se měla užívat během léčby. **Interakce:** Nebyly hlášeny žádné klinicky významné interakce s jinými léčivými přípravky. **Těhotenství a kojení:** Těhotenství: Studie na zvířatech neodhalily žádné teratogenní účinky. Během postmarketingového sledování a u omezeného počtu těhotných žen vystavených triptorelinu nebyly zaznamenány malformace nebo fetotoxicita přírodních přípravků. Avšak jelikož je počet pacientů příliš malý na to, aby se dospělo k závěrům o rizících fetální malformace nebo fetotoxicity, v případě otěhotnění pacientky léčené triptorelinem by měla být léčba zastavena. Kojení: Triptorelin se nedoporučuje užívat během kojení. **Nežádoucí účinky:** Všeobecná tolerance u dospělých: Velmi časté: mírné až závažné návaly a pocení, jež obvykle nevyžadují přerušování léčby. U dětí: Obecná tolerance u dětí: reakce hypersenzitivity, bolest hlavy, návaly horka a genitální krvácení. Viz Souhrnná informace o přípravku. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C. **Velikost balení:** Lahvička s lyofilizátem, lahvička s rozpouštědlem, 1 prázdná injekční stříkačka a 2 jehly v blistru. **Poznámka:** Dříve než předepíšete lék, seznámte se, prosím, pečlivě se Souhrnnou informací o přípravku (SFC). **Registrační číslo(a):** 56/009/03-C. **Datum první registrace/prodloužení registrace:** 22. 1. 2003/26. 5. 2010. **Datum revize textu:** 14. 1. 2015. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Ipsen Pharma, Boulogne Billancourt, Francie. **Způsob hrazení:** Ke dni tisku tohoto materiálu je přípravek vázán na lékařský předpis, plně hrazen pojišťovnou dle podmínek režimu K/P.

Pro další informace se, prosím, obraťte na adresu:

Ipsen Pharma, Evropská 136, 160 00 Praha 6, tel.: 242 481 821, fax: 242 481 828, e-mail: info@ipsen.cz, www.ipsen.cz

po zahájení léčby hormonální deprivací. Stadium CRPC je velmi obtížně léčitelné a prognosticky nepříznivé: 50 % pacientů zemře do 12 měsíců od vstupu do této fáze onemocnění. Kritéria pro stanovení CRPC jsou: progresse PSA, radiologická progresse, anebo zhoršení klinického stavu pacienta – výkonnostního skóre (performance status, PS) při trvale kastrálních hodnotách testosteronu. U všech nemocných s CRPC je nadále indikováno udržení kastrálních hladin (LHRH analoga/chirurgická kastrace), proto kastrální léčbu ponecháváme a z léčby odnímáme antiandrogeny (pokud byly nasazeny). V rámci MAB je popisován tzv. syndrom z vysazení antiandrogenů (AAWP – antiandrogen withdrawal phenomena), který po 4–6 týdnech od vysazení vede až u 30 % pacientů k výraznému poklesu hladiny PSA. Tento pokles může trvat až šest měsíců. Evropskými guidelines je AAWP uváděn jako možný terapeutický zásah po selhání 2. linie hormonální léčby.⁽⁷⁾ Další terapeutické možnosti závisí na rozsahu onemocnění, tedy zda se jedná o metastatický CRPC (mCRPC) nebo nemetastatický CRPC, a také na přítomnosti symptomů – symptomatický versus asymptomatický CRPC (Tab. 2, 3). V rámci léčby CRPC jsou v posledních letech vyvíjeny a zkoumány různorodé preparáty s odlišným cílem či mechanismem účinku. Jsou k dispozici preparáty zaměřené na non-androgenní signální cíle, imunoterapii, imunomodulaci, některé enzymatické blokátory, nová chemoterapeutika a přípravky k ovlivnění kostních metastáz. Souhrnně se tento trend léčby označuje jako tzv. cílená léčba CRPC. Po selhání hormonální suprese je indikována první linie chemoterapie. Prvním chemoterapeutikem schváleným Food and Drug Administration (FDA) byl mitoxantron. Přestože kúra mitoxantron + prednison podle studií vykazovala mírné zlepšení subjektivního stavu pacienta, nebyl prokázán efekt na prodloužení života pacienta. V současné době se již v České republice nepoužívá. První cytostatikum, u kterého bylo prokázáno signifikantní prodloužení života, byl docetaxel.⁽¹¹⁾

Docetaxel je semisyntetický derivát taxolu (taxol je přírodní alkaloid obsažený v tisu *Taxus brevifolia*). Mechanismus jeho účinku spočívá v inhibici proliferace nádorových buněk, současně indukuje apoptózu nádorových buněk a má antiangiogenní vlastnosti. To vše se uplatňuje v cytotoxickém účinku docetaxelu. Účinnost preparátu byla hodnocena ve studii TAX327. Preparát prokázal redukci rizika úmrtí o 24 % ve srovnání s mitoxantronem (medián přežití 18,9 vs. 16,5 měsíce; $p = 0,009$), zlepšení bolestí (35 vs. 22 %) a zlepšení kvality života (22 vs. 13 %). Spolu s prednisonem (antiedematózní, částečně analgetický a nejspíše i protinádorový účinek) je užíván jako prvoliniová chemoterapie po selhání hormonální léčby. Na základě studie TAX327 byl docetaxel v roce 2004 schválen ke klinickému použití v první linii cytotoxické léčby CRPC. Docetaxel se užívá perorálně v dávce 75 mg/m² à tři týdny, eventuálně 50 mg/m² à dva týdny. V případě progresse po chemoterapii docetaxelem jsou k dispozici nové hormonální preparáty (abirateron, enzalutamid) a druhá linie cytotoxické léčby (cabazitaxel).

Cabazitaxel je další z řady semisyntetických taxanů. Ve studii TROPIC (studie fáze III, srovnáván prednison + cabazitaxel proti rameni prednison + mitoxantron) byla prokázána účinnost cabazitaxelu u pacientů po selhání docetaxelu i u pacientů s časnou progresí (do tří měsíců) po docetaxelu. Je tedy účinný i u docetaxel rezistentních pacientů. Ve studii TROPIC byla prokázána 30% redukce úmrtí, medián přežití byl 15,1 měsíce oproti 12,7 měsíce u mitoxantronu ($p = 0,0001$). Cabazitaxel byl schválen FDA v roce 2009 pro léčbu druhé linie chemoterapie u pacientů s metastazujícím kastrálně rezistentním karcinomem prostaty (mCRPC), kteří byli neúspěšně léčeni

Tab. 2 Základní přehled preparátů dostupných v léčbě metastatického kastrálně rezistentního karcinomu prostaty

Kastrálně rezistentní karcinom prostaty (m1)	
chemoterapie	mitoxantron docetaxel cabazitaxel
hormonální preparáty II. generace	abirateron acetát enzalutamid apalutamid (MO – ve fázi studií) ODM-201 (MO – ve fázi studií)
imunoterapie	sipuleucel-T (není v Evropě dostupný)
léčba kostních metastáz	radium-223 zoledronová kyselina denosumab

terapeutickým režimem obsahujícím docetaxel. Mimo jiné cabazitaxel prostupuje hematoencefalickou bariérou a tím může ovlivnit metastázy v mozku, jsou-li přítomny. Z nežádoucích účinků u chemoterapie cabazitaxelem uvádíme neutropenii a z ní plynoucí infekční komplikace a nefrotoxicitu s možným renálním selháním a dále kardiotoxicitu.⁽¹²⁾

DRUHÁ GENERACE HORMONÁLNÍCH PŘÍPRAVKŮ V LÉČBĚ CRPC (ABIRATERON ACETÁT, ENZALUTAMID)

Od objevu závislosti karcinomu prostaty na testosteronu již uplynulo přes 70 let a i přesto, že po kastraci zbývá jen minimální hodnota cirkulujícího testosteronu v těle, hraje androgenní receptor i u CRPC nadále důležitou roli v patofyziologii onemocnění. U CRPC probíhá aktivace AR různými cestami – zvýšená exprese receptorů, *de novo* syntéza přímo v tumorózní tkáni, změny na androgenním receptoru nebo změny kofaktorů potřebných pro replikaci nádorové buňky, nezávislost AR na přítomnosti ligandu (testosteronu) – vazba pomocí růstových faktorů či cytokinů anebo vychytávání androgenů z reziduální syntézy, tj. z nadledvin a tukové tkáně. AR je tedy nadále důležitým cílem v léčbě CRPC. Nejnovější léčiva využívaná v léčbě CRPC, která byla schválena pro použití po selhání chemoterapie docetaxel + prednison i před touto kúrou (u tzv. chemonaivních pacientů), jsou hormonální preparáty – antiandrogeny 2. generace – abirateron acetát a enzalutamid.

Abirateron acetát (AA) je perorální preparát, který u pacientů s CRPC prokázal benefit prodloužení přežití.⁽¹³⁾ Jedná se o blokátor syntézy testosteronu, efektivní ireverzibilní inhibitor 1. třídy cytochromu P450-17 (CYP450-17), jenž je zásadním enzymem extragonadální i testikulární syntézy androgenu. Hladina testosteronu je výsledně mnohem nižší, než je požadovaná hranice pro kastrální hladiny. Oproti požadovaným 1,7 nmol/l (50 ng/dl) dosahuje dokonce 1–2 ng/dl. Zda je tato výrazně nižší hladina testosteronu prognosticky významná, je zatím předmětem diskusí. Působením AA rovněž dochází k blokování syntézy glukokortikoidů. To vede ke zvýšené syntéze adrenokortikotropního hormonu a excesivní produkci mineralokortikoidů. Proto se spolu s AA podává prednison v dávce 10 mg denně ve dvou dílčích dávkách. Nežádoucí účinky léčby AA odpovídají nadprodukcí mineralokortikoidů: hypertenze, hypokalémie a otoky dolních končetin z retence

tekutin. Dalším nežádoucím účinkem je reverzibilní elevace aminotransferáz. Abirateron acetát byl nejprve studován u pacientů, u kterých došlo k progresi po docetaxelu ve studii COU-AA-301. Na základě výsledků analýzy byl pak FDA v dubnu 2011 (v ČR v květnu 2011) schválen pro použití u pacientů s mCRPC s progresí po docetaxelu. Výsledky COU-AA-301: ve studii fáze III bylo prokázáno prodloužení přežití u pacientů po chemoterapii docetaxelem o 4,6 měsíce (15,8 vs. 11,2; $p < 0,0001$) oproti placebo. ⁽¹⁴⁾

Nejnovější využití AA dnes však spočívá v podání AA chemonaivním pacientům s mCRPC. Abirateron acetát byl v této indikaci studován ve studii COU-AA-302 (abirateron acetát + prednison vs. samotný prednison). Bylo prokázáno delší celkové přežití (overall survival, OS) o 5,2 měsíce (35,3 vs. 30,1 měsíců; $p = 0,0151$) a doba bez progresce (radiography progression free survival, rPFS) delší o 8,3 měsíce (16,5 vs. 8,2 měsíce; $p < 0,001$). ⁽¹⁵⁾ Na konci roku 2012 byl abirateron povolen úřadem FDA pro léčbu pacientů s mCRPC před podáním chemoterapie. Doporučená denní dávka AA je 1000 mg denně, užívána na lačno jedenkrát denně. Při intoleranci preparátu je možné dávku redukovat až na 500 mg/den. Současně je podáván prednison 10 mg/den ve dvou dílčích dávkách (2x 5 mg). V současnosti je AA testován v kombinaci s kastrací léčbou u pacientů v první linii hormonální léčby (primárně metastatický pacient s nepříznivým Gleasonovým skóre 8–10). Předpokládá se, že doba do progresce onemocnění bude opět delší a AA tak bude postupně rozšiřovat pole svého využití.

Orteronel (TAK-700) je molekula vyvinutá na základě úspěchu abirateron acetátu. Mechanismus účinku je shodný – jedná se o selektivní inhibitor CYP17. Je zkoumán u high risk karcinomů léčených radioterapií a androgenní deprivací. Narozdíl od abirateronu je orteronel nesteroidní inhibitor CYP450-17. Klinické studie fáze III zatím neprokázaly vyšší efekt orteronelu v léčbě mCRPC oproti placebo.

Enzalutamid (MDV3100) – tento antagonist androgenního receptoru je považován za „molekulu nového tisíciletí“. Vykazuje trimodální mechanismus účinku: enzalutamid se kompetitivně váže na androgenní receptor (a to až s osminásobně vyšší afinitou než ostatní antiandrogeny), čímž jej blokuje a znemožňuje cirkulujícímu testosteronu se na receptor navázat, dále blokuje přenos receptorového komplexu (DHT-AR komplex) do jádra prostatické buňky a nakonec zamezuje transkripci specifických genů.

Obdobně jako abirateron, byl rovněž enzalutamid zkoumán ve studii u pacientů chemonaivních (PREVAIL) a ve studii s pacienty po selhání docetaxelu (AFFIRM). Výsledky studie PREVAIL byly uveřejněny na kongresu Genitourinary Cancers Symposium, San Francisco, v únoru 2014 (ASCO GU). ⁽¹⁶⁾ U chemonaivních pacientů (PREVAIL) enzalutamid oproti placebo prokázal snížené riziko úmrtí o 29 % a signifikantní prodloužení doby do radiografické progresce o 81 %. Podání enzalutamidu chemonaivním pacientům navíc prodloužuje dobu do podání první chemoterapie o celých 17 měsíců. U pacientů předléčených docetaxelem byl enzalutamid zkoumán ve studii AFFIRM (enzalutamid oproti placebo): výsledky prokázaly prodloužení OS (medián 18,4 vs. 13,6 měsíce; $p < 0,0001$), prodloužení doby do progresce PSA i doby do progresce rPFS. ⁽¹⁷⁾ Enzalutamid je tak další molekula schválená k podání po selhání léčby docetaxelem. Srovnání AA a enzalutamidu přinese studie ALLIANCE, a to rovněž u pacientů chemonaivních i předléčených docetaxelem. Výstupy zatím k dispozici nejsou. Zatím je k dispozici pouze nepřímé srovnání léčiv mezi sebou. Co se týká toxicity a nežádoucích účinků preparátu enzalutamidu, jedná se o preparát relativně velmi bezpečný. Nejčastější nežádoucí účinek (únava) se se snížením dávky zmírňuje, dále jsou uváděny průjemy a návaly horka a zvýšené opatrnosti je třeba dbát u pacientů s poruchami centrální nervové soustavy, zejména u pacientů s anamnézou epileptického záchvatu (v rámci studie AFFIRM pět pacientů v rameni s enzalutamidem vyvinulo epileptický záchvat, v rámci studie PREVAIL se žádný takový případ nevyskytl). Užívání je perorální, není současně nutné doplňovat terapii prednisonem, protože enzalutamid nezasaňuje do steroidogeneze.

Apalutamid (ARN-509) – příbuzným enzalutamidu je dále molekula ARN-509 – další z řady antagonistů AR, inhibitor translokace a DNA vazby receptoru. Byl vyvinut na základě úspěchu enzalutamidu. Zatím je ve fázi klinických zkoušek, kde dokonce vykazuje lepší terapeutický index než enzalutamid, je tedy možné, že budou stačit menší dávky preparátu k vyvolání léčebného efektu, a navíc v některých studiích ARN-509 vykázal dlouhodobější léčebný efekt. V současné době je ARN-509 ve fázi III studie u pacientů s mCRPC u pacientů s nemetastatickým CRPC a připravuje se také studie pro pacienty s chemonaivním a současně hormonálně naivním metastatickým KP.

Tab. 3 Celkový přehled léčebných možností u lokálně pokročilého a pokročilého karcinomu prostaty podle klinických stadií onemocnění

cT3N0M0	radikální prostatektomie, radikální radioterapie s neo/adjuvantní hormonální léčbou, hormonální léčba jako monoterapie	
cTxN1M0	radikální prostatektomie nebo radikální radioterapie v kontextu multimodálního přístupu (+ hormonální léčba)	
cM1b	kastrací léčba (+ docetaxel 6 cyklů v první linii), event. v kombinaci s antiandrogeny, + bisfosfonáty, denosumab	
cM0CRCP	zajištění kastracích hladin testosteronu sledování nemocných, kde PSA doubling time (PSADT) > 10 měsíců sekundární hormonální manipulace u nemocných s PSADT < 10 měsíců zařazení do klinických studií	
cM1CRCP asymptomatický nebo minimálně symptomatický	abirateron + prednison sipuleucel-T (není v Evropě k dispozici) enzalutamid	
cM1CRCP symptomatický	bez viscerálních metastáz	docetaxel + prednison radium-223
	s viscerálními metastázami	docetaxel + prednison

IMUNOTERAPIE

Je nově se vyvíjející trend v moderní léčbě mCRPC. Nejvíce studovanými preparáty v současné době jsou sipuleucel-T, Prostavac a ipilimumab. Pouze sipuleucel-T je však schválen FDA (od dubna 2010) k použití v léčbě mCRPC. Jedná se o autovakcínu, vyrobenou leukoferézou pacientovy krve. Získané monocyty, které obsahují antigen prezentující buňky (APC – antigen presenting cells), jsou kultivovány s proteinem PA2024, který obsahuje kyselou prostatickou fosfatázu exprimovanou nádorovými buňkami, a dále s kolonie stimulačním faktorem a aktivátorem buněčné aktivity. Po 36–44 hodinách kultivace dochází k aktivaci APC, které exprimují PA2024 antigeny. Aktivované APC se pak podávají pacientovi intravenózně.⁽¹⁸⁾ Tato terapie je velice nákladná a je určena k léčbě asymptomatických či minimálně symptomatických pacientů s mCRPC. Ve studii IMPACT (dvojitě zaslepená multicentrická placeboem kontrovaná studie s 512 pacienty, kteří byli asymptomatictí nebo minimálně symptomatictí) bylo primárním cílem prokázat vliv na prodloužení života. Medián přežití byl 25,8 měsíce u sipuleucelu-T oproti 21,7 měsíce oproti placebu (rozdíl 4,1 měsíce; $p < 0,01$). Sipuleucel-T vykazoval o 22 % větší relativní redukci rizika úmrtí oproti placebu. Jeho podání tak zvýšilo pravděpodobnost přežití na 36 měsíců.

LÉČBA KOSTNÍCH METASTÁZ KARCINOMU PROSTATY

Novým slibným lékem v systémové radioterapii je radionuklid radia (radium-223 chlorid). Radium-223 je osteotropní alfa-zářič s predilekčním vychytáváním v kostech, přesněji v místech zvýšené metabolické aktivity – osteoblastů. Tato vlastnost se dá s výhodou využít právě u metastáz KP, které jsou typicky osteoplastické. Alfa-záření jsou paprsky o velmi krátké vlnové délce ($< 0,1$ mm). Tím je zaručena vysoká účinnost preparátu v místě vychytávání a minimální poškození okolní zdravé kostní tkáně a maximální šetrnost ke kostní dřeni.⁽¹⁹⁾ Iradiace způsobuje zlomy v dvojšroubovici DNA buněk kostních metastáz a zabraňuje tak jejich růstu. Oproti starším radionuklidům – stroncium (Sr-89) a samarium (Sm-153), což jsou beta-zářiče, má radium-223 přesnější zásah do buněk kostních metastáz. Radium-223 je využíváno v léčbě symptomatického mCRPC. Preparát byl zkoumán ve velké studii ALSYMPCA (radium-223 oproti placebu). Ve studii zahrnující 921 pacientů s alespoň dvěma kostními metastázami prokázal signifikantní benefit u pacientů s mCRPC vzhledem k mediánu přežití (14,9 vs. 11,3 měsíce; $p = 0,00007$) i vzhledem k mediánu doby do první kostní příhody (15,9 vs. 9,8 měsíce; $p = 0,00037$).⁽²⁰⁾

Bisfosfonáty (zoledronát, etidronát, klodronát) – jsou látky používané k léčbě, ale i prevenci vzniku kostních metastáz. Vykazují přímý i nepřímý protinádorový účinek.

ZÁVĚR

Karcinom prostaty je jedním z nejčastějších onkologických onemocnění u mužů. V případě diagnózy pokročilého stadia je často není možné ovlivnit kurativně. Tento fakt vedl k vývoji řady preparátů a k rozvoji nejrůznějších modalit léčby. I přes výborné výsledky některých preparátů a dlouhodobě trvající efekt hormonální léčby a přes úspěšné ovlivňování CRPC se zlepšením kvality života pacienta a prodloužením délky života však naše snahy nevedou k úplnému vyléčení onemocnění. Navíc zatím chybí data, která by srovnávala jednotlivé nové

preparáty mezi sebou, proto je v léčbě KP rovněž nutné zohlednit dostupnost přípravku, ekonomické aspekty léčby, bezpečnostní profil preparátů a v neposlední řadě individuální aspekty jako komorbiditu a výkonnostní stav pacienta.

Podpořeno MZ ČR – RVO VFN64165.

Prohlášení: autoři v souvislosti s tématem práce nemají střet zájmů.

Literatura

1. MUŽÍK, J., DUŠEK, L., BABJUK, M., et al. Uroweb – webový portál pro analýzu a vizualizaci epidemiologie, diagnostiky a léčby urologických malignit [online]. Masarykova univerzita, Brno, 2016. [cit. 2016-05-26]. Dostupný z [www: http://www.uroweb.cz](http://www.uroweb.cz). ISSN 1804-6371. Verze 1.6d.
2. LEAPMAN, M.S., CARROLL, P.R. *New Genetic Markers for Prostate Cancer*. Urol Clin North Am, 2016, 43 No. 1, p. 7–15.
3. MATOUŠKOVÁ, M., HANUŠ, M. *Pokročilý karcinom prostaty, možnosti léčebného ovlivnění*. Remedia, 2010, s. 30–38.
4. HUGGINS, C., HODGES, C. *Studies on prostatic cancer I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate*. Cancer Res, 1941, p. 293–297.
5. KAWACIUK, I. *Urologie*, 1. vyd., Praha: Galén, 2009, s. 390–408.
6. HUSSAIN, M., TANGEN, C.M., HIGANO, C., et al. *Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162)*. J Clin Oncol, 2006, 24, No. 24, p. 3984–3990.
7. HEIDENREICH, A., BASTIAN, P.J., BELLMUNT, J., et al. *EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer*. European Association of Urology. Eur Urol, 2014, 65, p. 467–479. doi: 10.1016/j.eururo.2013.11.002. Epub 2013 Nov 12.
8. CONTEDECA, V., DI LORENZO, G., TARTARONE, A., et al. *The cardiovascular risk of gonadotropin releasing hormone agonists in men with prostate cancer: an unresolved controversy*. Crit Rev Oncol Hematom, 2013, 86, p. 42–51.
9. FAHED, A.C., GHOLMIEH, J.M., AZAR, S.T. *Connecting the lines between hypogonadism and atherosclerosis*. Int J Endocrinol, 2012, 34, p. 1–12.
10. FIZAZI, K., CARDUCCI, M., SMITH, M., et al. *Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study*. Lancet, 2011, 377, p. 813–822.
11. TANNOCK, I.F., de WITT, R., BERRY, W.R., et al. *Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer*. New Engl J Med, 2004, 351, p. 1502–1512.
12. OUDARD, S. *TROPIC: Phase III trial of cabazitaxel for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer*. Future Oncology, 2011, 7, p. 497–506.
13. FIZAZI, K., SCHER, H.I., MOLINA, A., et al. *Final overall survival (OS) analysis of COU-AA-301, a phase 3 study of abiraterone acetate plus prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) pretreated with docetaxel*. Lancet Oncol, 2012, 13, p. 983–992.
14. FIZAZI, K., SCHER, H.I., MOLINA, A., et al. *Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study*. Lancet Oncol, 2012, 13, No. 10, p. 983–992.
15. RYAN, C.J., SMITH, M.R., DE BONO, J., et al. *Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy*. N Engl Med, 2013, 368, p. 138–148.
16. BEER, T.M., ARMSTRONG, A.J., STERNBERG, C.N., et al. *Enzalutamide in Men with chemotherapy-naive Metastatic Prostate Cancer (mCRPC): Results of Phase 3 PREVAIL Study*. J Clin Oncol, 2014, 32, (suppl 4; abstr LBA1).
17. KATOLICKÁ, J. *Komentář ke studii Enzalutamid v terapii pacientů s karcinomem prostaty rezistentním vůči kastraci – studie AFFIRM*. Farmakoterapie, 2013, 9, č. 2, s. 163.
18. KANTOFF, P.W., HIGANO, C.S., SHORE, N.D., et al. *Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer*. N Engl Med, 2010, 363, p. 411–422.
19. LIEPE, K. *Alpharadadin, a 223-Ra based alpha-particle-emitting pharmaceutical for the treatment of bone metastases in patients with cancer*. Curr Opin Investig Drugs, 2009, 10, p. 1346–1358.
20. PARKER, C., HEINDRICH, D., O'SULLIVAN, J.M., et al. *Overall Survival benefit and safety profile of radium-223 chloride, a first-in-class alpha-pharmaceutical, results from a phase III randomized trial (ALSYMPCA) in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) with bone metastases (abstract 8)*. J Clin Oncol, 2012, 30 (Suppl. 5).

e-mail: lenkaplinceknerova@seznam.cz

Neinfiltrující nádory močového měchýře – diagnostika a terapie

MUDr. Vojtěch Fiala, MUDr. Michael Pešl, FEBU

Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Urologická klinika

SOUHRN

Nádory močového měchýře jsou v České republice čtvrtým nejčastějším maligním onemocněním. Typickým prvním příznakem této nemoci je hematurie, často náhodně zachycená mikroskopicky. Častěji to však je makroskopická forma po spontánním krvácení do močových cest, která pacienta přivede k lékaři. Rozeznáváme různé histologické druhy nádorů, ve většině případů se jedná o uroteliální karcinom, dalšími typy jsou spinocelulární karcinom, adenokarcinom a leiomyosarkom. Zásadní rozdíl v prognóze i léčbě pro pacienta znamená dělení na svalovinu infiltrující a svalovinu neinfiltrující nádory, kterým je věnován tento článek. Nezbytným diagnosticko-terapeutickým postupem je transuretrální resekce. Toto onemocnění má značně heterogenní prognózu, v indikovaných případech je užívána instilační terapie.

KLÍČOVÁ SLOVA

nádory močového měchýře • neinfiltrující • transuretrální resekce • instilační terapie • BCG • prognóza

SUMMARY

Fiala, V., Pešl, M. Non-infiltrating bladder tumours – diagnostics and therapy

Penile cancer is a disease with a very low incidence in Europe. It is thus appropriate for these patients to be treated and monitored at selected workplaces, where the staff has experience with this disease. The paper presents a new histopathological classification of pre-malignant lesions, which simplifies indications for surgical treatment and makes them more precise. The paper also presents established methods of surgical treatment of penile cancer, both in terms of treating the primary tumour and managing ganglion disturbances. Modern, organ-saving surgical methods are presented as well.

KEY WORDS

Penile cancer • penile intraepithelial neoplasia • spinocellular carcinoma • glandectomy • partial amputation • total amputation

EPIDEMIOLOGIE

Nádory močového měchýře jsou 11. nejčastěji diagnostikovanou malignitou populace celosvětově, u mužského pohlaví potom dokonce čtvrtou nejčastější malignitou.⁽¹⁾ Incidence celosvětově je 9 mužů/100 000 obyvatel a 2 ženy/100 000. V Evropské unii se jedná o 19 mužů a 4 ženy na 100 000. Nejvyšší incidence je v Belgii, nejnižší ve Finsku. V České republice je 20 nově zachycených případů na 100 000 obyvatel (podle ÚZIS k roku 2013). Mortalita ve stejném období je 8 na 100 000 (celosvětově byla 4 na 100 000 obyvatel). Průměrně 75 % pacientů

s nádory močového měchýře je diagnostikováno ve stadiu postižení mukózy (Ta, CIS) nebo submukózy (T1). Prevalence je v těchto případech vysoká z důvodu dlouhodobého přežívání ve srovnání s nádory klasifikovanými jako T2–4.

ETIOLOGIE

Nejvýznamnějším rizikovým faktorem je kouření tabáku ve formě cigaret, výskyt pozitivního abúzu je průměrně u 50 % případů.⁽²⁾ Hlavními rizikovými složkami tabákového kouře jsou pak ledvinami vylučované aromatické aminy a polycyklické aromatické uhlovodíky.

Druhým významným rizikovým faktorem je expozice aromatickým aminům, polycyklickým uhlovodíkům a chlorovaným uhlovodíkům v pracovním prostředí. Setkání s těmito látkami hrozí zejména v těžkém průmyslu, chemickém průmyslu, hutnictví a ropném průmyslu.

Riziko kontaktu s těmito látkami bylo v rozvinutých průmyslových podmínkách minimalizováno s ohledem na doporučené postupy v těchto odvětvích, v porovnání s běžnou populací tedy nemají pracovníci ve zmíněných oborech vyšší incidenci karcinomu močového měchýře. Vliv dědičnosti je u této diagnózy minimální.⁽³⁾ Ačkoliv význam celkového množství přijatých tekutin je nejistý, chlorování vody a hladiny trihalometanů mohou mít potenciálně karcinogenní efekt. Riziko též narůstá při expozici arsenu. Význam dietních návyků není významný. S vyšším rizikem je spojeno ionizující záření. Do souvislosti se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu močového měchýře je též dávána léčba cyklofosfamidem.

Chronické dráždění sliznice močových cest při schistosomové infekci nebo chronická iritace přítomnou cystolitiazou je též považována za příčinu vzniku spinocelulárního karcinomu močového měchýře.

STAGING A KLASIFIKACE

Tradičně je pro staging onemocnění využívána TNM klasifikace (Tab. 1, 2, Obr. 1). Svalovinu neinfiltrující papilární tumory označované jako povrchové vyrůstají z mukózy a prorůstají do lamina propria, tyto jsou klasifikované jako Ta a T1. Ploché, přisedlé high grade nádory vyrůstající pouze z mukózy jsou označovány jako CIS (carcinoma in situ).

Nádory označované jako svalovinu močového měchýře infiltrující (tzn. T2 a více) nejsou předmětem tohoto článku.

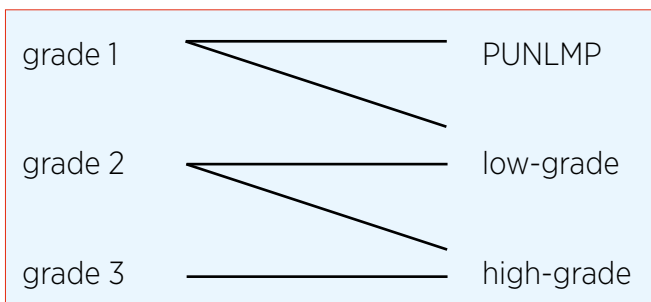
CIS – carcinoma in situ – je plochý, přisedlý high-grade neinvazivní uroteliální karcinom, který však nemusí být rozpoznán cystoskopicky v bílém světle, makroskopicky se často jeví jako zdravá sliznice, proto se s výhodou při podezření využívají nové cystoskopické metody, jako je PDD a NBI, o nichž je psáno níže, tyto metody jsou na našem pracovišti běžně používané. CIS může být též zaměněn se zánětlivými změnami normální sliznice, pokud není provedena biopsie. Změny charakteru CIS se často objevují multifokálně a mohou být přítomny jak

Tab. 1 TNM klasifikace

T – primární tumor	
TX	primární tumor není možno posoudit
T0	není primární tumor
Ta	neinvazivní papilární tumor
Cis	carcinoma in situ
T1	tumor prorůstající do subepiteliální vrstvy pojivové tkáně
T2	svalovinu infiltrující tumor T2a – povrchová infiltrace svalu (vnitřní polovina) T2b – hluboká vrstva svalu (vnější polovina)
T3	infiltrace perivezikálních tkání tumorem T3a – mikroskopická T3b – makroskopická
T4	tumor infiltruje okolní orgány (prostata, dělohu, pánevní dno, břišní stěnu) T4a – infiltrace prostaty, dělohy nebo vaginy T4b – infiltrace pánevního dna nebo břišní stěny
N – lymfatické uzliny	
NX	nelze posoudit regionální lymfatické uzliny
N0	regionální uzliny nejsou metastaticky postiženy
N1	postižení jedné pánevní uzliny
N2	postižení více pánevních uzlin
N3	metastázy ve společných iliackých lymfatických uzlinách
M – vzdálené metastázy	
MX	vzdálené metastázy není možné posoudit
M0	nejsou vzdálené metastázy
M1	vzdálené metastázy

Tab. 2 Grading

1973 WHO grading systém	2004 WHO grading systém
uroteliální papilom	uroteliální papilom (benigní léze)
grade 1 – dobře diferencovaný	papilární uroteliální neoplazie nízkého maligního potenciálu (PUNLMP)
grade 2 – středně diferencovaný	low-grade papilární uroteliální karcinom (LG)
grade 3 – málo diferencovaný	high-grade papilární uroteliální karcinom (HG)



Obr. 1 Grading

v močovém měchýři, tak i v horních močových cestách, prostatických kanálích nebo uretře.⁽⁴⁾

Klasifikace CIS dle klinického projevu:

- primární: izolovaný CIS bez předchozí anamnézy CIS, ani papilárních tumorů močového měchýře
- sekundární: CIS zjištěný během dispenzarizace pacientů s předchozí anamnézou tumorózních lézí jiného typu než CIS
- souběžný: CIS paralelně se vyskytující s jiným nádorem močového měchýře

DIAGNOSTIKA

Základ vyšetření se opírá o adekvátní anamnézu. Důležitým nespecifickým symptomem je přítomnost makroskopické nebo mikroskopické hematurie, jak bylo zmíněno výše, obvykle se jedná o první příznak, pro který je pacient dále vyšetřován. U žen je makroskopická hematurie někdy zaměňována za krvácení gynekologického původu, což může zdržet stanovení diagnózy. Někdy se mohou tumory močového měchýře projevit příznaky typickými pro jiná onemocnění močových cest. Pro CIS jsou časté projevy charakteru urgencí. Samotné fyzikální vyšetření neodhalí neinfiltující nádor močového měchýře. Tumor lokalizovaný v hrdle močového měchýře způsobuje obvykle obstrukční příznaky. Neinfiltující nádory rostoucí v okolí ureterálního ústí se projevují obstrukcí příslušného močovodu, rozvojem hydronefrózy a možných tlakových bolestí.

Cytologie moči je důležitou součástí komplexního vyšetření. Předmětem examinace jsou deskvamované epitelie sliznice močového měchýře, které jsou hodnoceny na základě buněčných atypií barvením podle Papanicolaou, kdy PAPI a II se hodnotí jako negativní výsledek, PAP III suspektní a IV a V jako pozitivní. Cytologie vykazuje vysokou specifitu, ale nízkou senzitivitu. Senzitivita závisí na stupni buněčné diferenciaci, u high-grade lézí (včetně CIS) je podstatně vyšší než u low-grade lézí. Výsledek může být nesprávně pozitivně hodnocen při ovlivnění infekcí, na jejímž podkladě dochází k rychlejší proliferaci epitelů a tím i jejich buněčným atypiím. Rovněž intravezikální instilace nebo přítomnost urolitiázy mohou výsledek ovlivnit též jako nesprávně pozitivní.

Močové molekulární markery nejsou rutinně používanou metodou vyšetřování nádorů močového měchýře pro svou nižší specifitu proti cytologii, v rámci vyhledávání ani sledování nenahrazují standardně používanou cystoskopii ani cytologii. Skupinu markerů zastupují nuclear matrix protein 22, BTA, TRAK, cytokeratiny.⁽⁵⁾ V současné praxi není znám jeden konkrétní marker nahrazující cytologické vyšetření, v budoucnu je možné, že se budou markery využívat, nicméně jistě jako celý set než jeden samostatný.

Ze zobrazovacích metod se využívá CT vylučovací urografie (ev. prostá vylučovací urografie) pro detailní zobrazení horních močových cest, ty je nutné monitorovat z důvodu možného výskytu synchronního nebo metachronního nádorového procesu. Obě tyto metody se provádějí za použití intravenózně podané kontrastní látky, slouží k zobrazení dutého systému ledvin a močovodů, změny jsou poté popisovány typicky jako defekt v náplni. Též při dostatečné velikosti mohou tumory způsobovat obstrukci močových cest a tím imponovat jako obraz hydronefrózy. Intravenózní vylučovací urografie (IVU) může být alternativou k CT IVU v indikovaných případech. CT vylučovací urografie však podává detailnější informace, zejména o rozsahu infiltrace močových cest a okolních tkání, a o stavu lymfatických uzlin. Toto vyšetření má vysokou senzitivitu.

Kontrastní vyšetření horních močových cest jsou součástí pravidelné dispenzarizace pacientů s anamnézou tumoru močových cest, frekvence vyšetření je stanovena doporučenými postupy. Transabdominální ultrasonografie poskytuje rychlou a relativně detailní představu o stavu horních močových cest, případně hydronefróze, expanzivním růstu na ledvinách a také intraluminálním růstu v močovém měchýři stejně jako o síle jeho stěny. Též lze prokázat přítomnost koagul v luminu měchýře při hematurii. Ultrazvukové vyšetření nenahrazuje kontrastní

rentgenové metody k zobrazení horních močových cest ani cystoskopii.

Obecně diagnostika CIS není možná žádnou ze zobrazovacích metod, definitivní je až bioptická verifikace.

Nenahraditelným invazivním vyšetřením je cystoskopie. Je nezastupitelná v průkazu přítomnosti papilárního růstu nebo suspektních změn sliznice močového měchýře. Diagnostická cystoskopie je prováděna ambulantně, je též součástí pravidelných dispenzárních kontrol u pacientů s tumorem močového měchýře v anamnéze, intervaly jednotlivých kontrol stanovují doporučené postupy. Ambulantně je cystoskopie u mužů prováděna flexibilním cystoskopem pouze v lokální anestezii.⁽⁶⁾

Primární ošetření tumorů močového měchýře se provádí endoskopicky – transuretrálně. V případě povrchových, neinvazivních nádorů – Ta a T1 lézí, které jsou radikálně odstranitelné – transuretrální resekci. Vždy se klade důraz na dostatečnou hloubku resekce, aby byla zastihnuta spodina tumoru a její vztah ke svalovině močového měchýře. Nesprávně provedená resekce má signifikantně vyšší riziko recidivy nádoru, poddiagnostikování a nekompletního odstranění tumoru. Z tohoto důvodu je snaha o nalezení nových metod, aby bylo možné zvýšit spolehlivost operačních výkonů. Mezi tyto nové metody se řadí tzv. fotodynamická diagnostika (PDD) a úzkopásmové zobrazení (NBI) – Obr. 2, 3. Standardní transuretrální resekce se provádí v bílém světle. Technika PDD je též někdy nazývána fluorescenční cystoskopií. Tato metoda je založena na rozdílném metabolismu prekursoru protoporfyrinu 9 zdravými buňkami sliznice močového měchýře proti nádorové tkáni. Podává se 5-aminolevulová kyselina iniciálně před samotným výkonem, ta je metabolizována a při osvětlení modrým světlem nádorová tkáň růžově fluoreskuje. Tohoto efektu se využívá též při diagnostice plošných lézí typu CIS. Nesprávně pozitivní výsledek je možno nalézt v případech zánětlivých změn, časně po předchozí resekci nebo po BCG terapii.⁽⁷⁾

Technika NBI spočívá v kontrastu mezi normálním zdravým urotem a hypervaskularizovanou sliznicí tkáně tumoru,

rozdíl v tomto úzkopásmovém zobrazení spočívá ve filtraci určitých vlnových délek světelného spektra, tyto délky jsou absorbovány hemoglobinem, který je ve zvýšeném prokrvení více distribuován ve tkáni nádoru.⁽⁸⁾

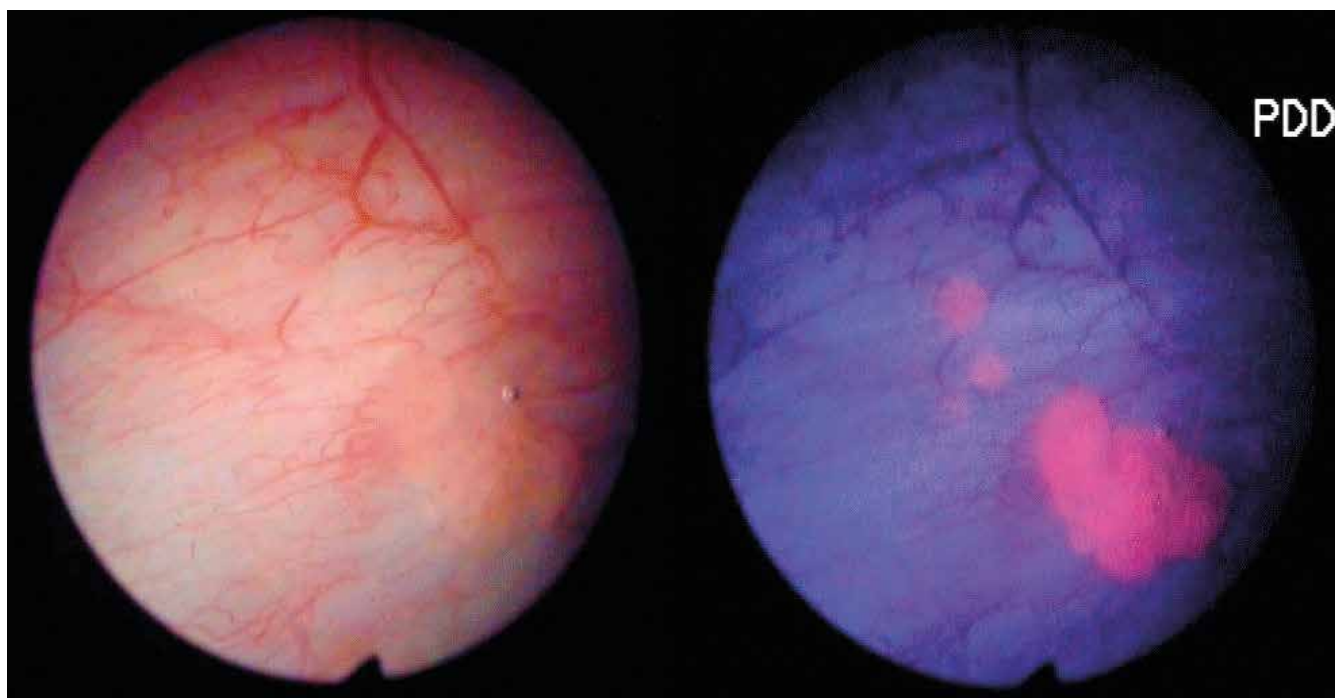
Práce z poslední doby potvrzují vysoké riziko poddiagnostikování a reziduum tumoru u T1 a HG lézí, proto je tato indikace důvodem k druhé časné resekci v místě jizvy, ta by měla následovat v odstupu 2–6 týdnů od primárního výkonu. Tento postup je důležitý i z hlediska následného nového histologického vyšetření, protože se zásadně liší terapeutický postup u T1 a T2 lézí. Je tedy zřejmé, že správný histopatologický popis je zásadním vodítkem pro následnou terapii a její správné načasování. Jak bylo zmíněno výše, je nezbytná přítomnost svaloviny v resekátu. Je nutná úzká spolupráce mezi urology a patologi.

TERAPIE

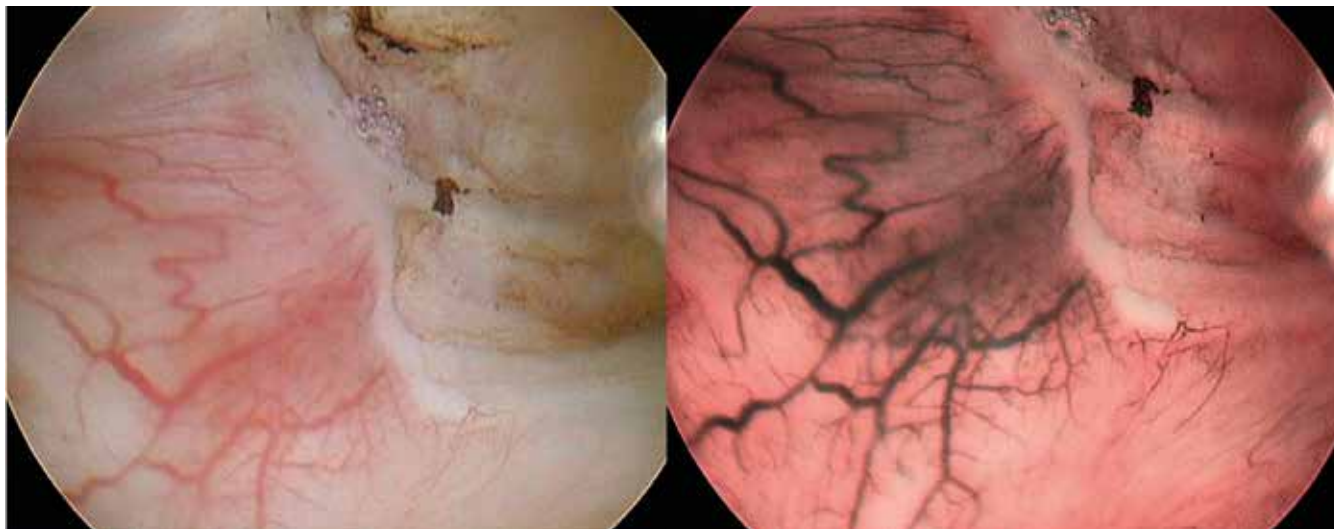
Jak již bylo zmíněno, je základním diagnostickým a terapeutickým postupem transuretrální resekce (TUR). Výkon je prováděn v litotomické poloze, za optické kontroly se zavádí resektoskop. Postupně je odstraněn nádor i se spodinou a poté je raná plocha koagulována rolerem. Histologický rozbor resekátu je důležitým vodítkem pro další postup. Pokud je pozitivní cytologie a cystoskopický nálezn v bílém světle negativní, pak je indikovanou metodou random biopsie.

Adjuvantními terapeutickými možnostmi jsou intravezikální instilační léčba – chemoterapie a imunoterapie.

Ačkoliv transuretrální resekce může kompletně odstranit nádor Ta a T1, obvykle tyto nádory recidivují a mohou progredovat do invazivní formy (T2 a více).⁽⁹⁾ Ukazuje se, že jednorázová instilace cytostatika krátce po TUR močového měchýře významně snižuje množství cirkulujících buněk intravezikálně po samotném výkonu, princip je založený na tzv. chemoablaci, tento efekt postihuje i případné reziduální buňky nádoru nebo drobné přehlédnutelné tumory. Podle metaanalýzy⁽¹⁰⁾ z pooperační instilace nejvíce profitují pacienti po první operaci při takzvaném primozáchytu tumoru – pouze low-risk tumory.



Obr. 2 Endoskopický nálezn bez a při použití PDD



Obr. 3 Endoskopický nálezn CIS bez a při použití NBI

K dosažení co nejlepšího efektu se doporučuje instilace co nejdříve po TUR, nejlépe do dvou hodin od výkonu nebo ještě na operačním sále.⁽¹¹⁾ Kontraindikacemi jsou perforace močového měchýře a silná pooperační hematurie, chemoterapeutikum by nemělo být podáváno ani v případě tzv. hlubokých resekcí. Intravezikální imunoterapií se především rozumí instilace vakcíny BCG (Bacillus Calmette-Guérin), další možností je například interferon (IFN). Podle dostupných studií je prevence recidivy nádoru v tomto případě lepší než při použití intravezikální chemoterapie, avšak za cenu vyššího množství komplikací. Lepší účinnost vykazují u nízkorizikových tumorů, naopak až třetina vysokorizikových lézí recidivuje. Podávání BCG je dané schématy, ta jsou součástí guidelines. Tato instilační léčba je používána od 70. let 20. století.

Rozeznáváme lokální (dysurické obtíže, bolesti v podbřišku, BCG indukovaná cystitida, epididymitida) a systémové (flu-like příznaky, febrilie, až BCG indukovaná sepse) nežádoucí účinky, vyskytují se v méně než v 5 % případů. Těžké stavy typu sepse mohou končit až úmrtím pacienta.

Pokud dojde k projevům vedlejších účinků, které vyžadují přerušování léčby, pak se tak obvykle stane v prvním roce

podávání. Leukocyturie, mikroskopická hematurie nebo asymptomatická bakteriurie nejsou kontraindikací k podání BCG. Antibiotická profylaxe není v těchto případech pro instilaci nezbytná.

BCG by mělo být podáváno s opatrností u imunokompromitovaných pacientů, tj. například imunosuprimovaných HIV pozitivních pacientů nebo u pacientů s tuberkulózou v anamnéze. I přes velmi dobrý efekt instilační terapie BCG není tato léčba vhodná ve všech případech s ohledem na její toxicitu.

Pacienti s tumory středně rizikovými a vysokorizikovými mají větší profit při instilacích BCG po transuretrální resekcii měchýře. Riziko recidivy je menší než při samotné resekcii bez následných instilací.

Optimální podávání BCG je dáno schématem, minimálně by léčebná kúra měla trvat jeden rok, lepšího efektu je dosahováno ve tříletém schématu proti jednoletému.

Současný nálezn CIS zvyšuje riziko recidivy a progresu Ta a T1 forem tumorů. CIS nemůže být vyléčen pouze endoskopickou resekcí, při diagnóze je nutná intravezikální imunoterapie nebo radikální cystektomie, po jejímž provedení jsou vynikající výsledky dlouhodobého přežití.

Tab. 3 EORTC tabulka rizikových faktorů

Rekurence skóre	Pravděpodobnost rekurence do jednoho roku		Pravděpodobnost rekurence do pěti let	
	%	(95% CI)	%	(95% CI)
0	15	(10-19)	31	(24-37)
1-4	24	(21-26)	46	(42-49)
5-9	38	(35-41)	62	(58-65)
10-17	61	(55-67)	78	(73-84)
Progrese skóre	Pravděpodobnost progresu do jednoho roku		Pravděpodobnost progresu do pěti let	
	%	(95% CI)	%	(95% CI)
0	0,2	(0-0,7)	0,8	(0-1,7)
2-6	1	(0,4-1,6)	6	(5-8)
7-13	5	(4-7)	17	(14-20)
14-23	17	(10-24)	45	(35-55)

Tab. 4 Rizikové skupiny podle faktorů

Faktor	Rekurence	Progrese
počet nádorů		
1	0	0
2-7	3	3
≥ 8	6	3
velikost nádoru		
< 3 cm	0	0
≥ 3 cm	3	3
frekvence předchozích recidiv		
primární	0	0
≤ 1 recidiva/rok	2	2
> 1 recidiva/rok	4	2
kategorie		
Ta	0	0
T1	1	4
souběžný CIS		
ne	0	0
ano	1	6
grade		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Celkové skóre	0-17	0-23

Instilační léčba vakcínou BCG snížila relativní riziko progresu do invazivního tumoru o 35 % ve srovnání s instilační chemoterapií. Kombinace BCG a mytomycinu nevychází ze studií jako výhodnější než samotné použití BCG. Celkově to tedy znamená, že v léčbě CIS přináší BCG zlepšení celkové odpovědi na terapii a zvyšuje celkové procento sledovaných bez recidivy nádoru.

Stejně jako u ostatních forem uroteliálního karcinomu měchýře, hrozí i u CIS vzdálené šíření v močových cestách, ať už do horních močových cest, tak i směrem do prostaty. Pacienti, u nichž dochází k šíření nádoru močovými cestami mimo močový měchýř, mají celkově kratší dobu přežívání než pacienti s CIS lokalizovaným pouze na močový měchýř. V prostatě se CIS může vyskytovat pouze v epitelální výstelce prostaty nebo prostaty kanálků. Tento fakt je důvodem pro radikální cystoprostatektomii. Nemocní s afekcí výstelky prostaty mohou být též léčeni instilacemi BCG s nutnou předchozí transuretrální resekci prostaty.

Pacienti s recidivou neinfiltujícího nádoru po intravezikální chemoterapii mohou profitovat z BCG instilací, kdy předchozí chemoterapie nemá vliv na efekt imunoterapie.

Jako selhání BCG terapie se označuje stav, kdy se objeví high-grade neinvazivní papilární tumor v průběhu aplikací BCG, další pokračování instilací není indikováno. U léčených, u nichž došlo k selhání BCG terapie, nedochází již k odpovědi na další léčbu a je u nich proto preferovaným postupem radikální cystektomie. Ostatní postupy musí být zvažovány, až pokud není možné radikální cystektomii u pacienta z nějakého důvodu provést.

U velmi rizikových neinvazivních tumorů močového měchýře může být indikována radikální cystektomie před jejich progresí do invazivní formy.

Je nutné dostatečně informovat nemocné o rizicích a další péči po radikální cystektomii s ohledem na budoucí morbiditu a kvalitu života. Jedincům s nejvyšším rizikem progresu do invazivní formy je potřeba vysvětlit a nabídnout radikální řešení. Též u případů s BCG rezistentními nádory je doporučena radikální operace.

U pacientů s neinvazivními nádory je hodnota pětiletého přežití po cystektomii bez recidivy onemocnění kolem 80 %.⁽¹²⁾

S ohledem na prokázaný negativní vliv na recidivu a progresi onemocnění je vhodné dostatečně pacienta edukovat a motivovat k zanechání kouření. U pacientů, kteří zanechali kouření, je prokázán lepší terapeutický efekt a lepší prognóza.

RIZIKO RECIDIVY A PROGRESE

Ta a T1 nádory – pro snazší predikci krátkodobých a dlouhodobých rizik recidivy a progresu u jednotlivých pacientů byl vyvinut skórovací systém a tabulky rizik (Tab. 3, 4, Obr. 4). Systém hodnocení je založený na velikosti nádoru, na počtu nádorů v močovém měchýři, na stupni nádorové invaze, buněčné diferenciaci, na časovém období jeho předchozí recidivy (resp. primozáchyty) a na současné přítomnosti CIS.

Podle tohoto schématu jsou pacienti ohodnoceni s rizikem recidivy od jednoho do pěti let. Schéma je součástí guidelines. CIS – bez léčby průměrně u 54 % pacientů s CIS dojde k progresi do svaloviny infiltrujícího nádoru. Bohužel prognostické faktory použitelné k hodnocení rizika progresu nejsou, podstatným ukazatelem je odpověď na intravezikální léčbu BCG nebo chemoterapii.

Pro správný výběr léčebného doporučení je důležité rozdělení pacientů do rizikových skupin, Tab. 4.

DISPENZARIZACE NEMOCNÝCH

Z dlouhodobého onkologického hlediska, rizika recidivy a progresu a s ohledem na zlepšení péče, vyžadují pacienti s anamnézou tumoru močového měchýře pravidelné sledování. Frekvence a trvání takového dispenzarizace (cystoskopie, cytologie a rentgenová vyšetření horních močových cest) by mělo být individuálně přizpůsobeno stupni rizika konkrétního jedince. Pro posouzení rizika recidivy a progresu se používají tabulky,

Obr. 4 Webový kalkulátor rizika progresu

podle kterých jej lze posoudit s krátkodobým i dlouhodobým výhledem. Sledování je důležité zejména pro časnou diagnostiku recidivy u high-grade a G3 lézí, ev. progresse do T2 a více, takto časně odhalení může být život zachraňující. V případě nízkorizikových – dobře diferencovaných forem – nepředstavuje bezprostřední riziko. První cystoskopie by měla následovat 3 měsíce po předchozí transuretrální resekcí. První cystoskopický nálezy po operaci je důležitým prognostickým faktorem rizika recidivy a progresse, proto by měla být provedena vždy v období 3 měsíců po výkonu.⁽¹³⁾ U nízkorizikových nádorů je riziko recidivy po 5 letech beznádorového intervalu nízké. U středně rizikových a vysokorizikových nádorů je naopak recidiva po 10 letech beznádorového intervalu relativně častá, právě proto je nutné doživotní sledování. Při dlouhodobém sledování jsou důležité též kontroly horních močových cest s ohledem na možnost implantačních metastáz v průběhu močovodů nebo dutého systému ledvin, riziko v tomto případě stoupá u vícečetných a high-risk nádorů. V případě CIS mohou být nezbytné vícečetné biopsie u vybraných pacientů ke sledování správného efektu intravezikální terapie.

Neinvazivní karcinom močového měchýře je relativně častým maligním onemocněním, které vyžaduje pravidelné a odborné sledování. Základním nástrojem diagnostiky je transuretrální resekce močového měchýře. Pomocí endoskopické operace lze nádor odstranit radikálně. Používána je též instilační léčba. Prognóza onemocnění je velmi heterogenní. Při dodržení doporučených postupů je onemocnění vyléčitelné.

Podpořeno MZ ČR – RVO VFN64165.

Prohlášení: autor v souvislosti s tématem práce nemá střet zájmů.

Literatura

1. FERLAY J., et al. *GLOBOCAN 2012 v1.0: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012.*
2. BURGER, M., et al. *Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer.* Eur Urol, 2013, 63, p. 234.
3. EGBERS, L., et al. *The prognostic value of family history among patients with urinary bladder cancer.* Int J Cancer, 2015, 136, p. 1117.
4. SYLVESTER, R.J., et al. *High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder.* Urology, 2005, 66, p. 90.
5. LOKESHWAR, V.B., et al. *Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers.* Urology, 2005, 66, p. 35.
6. AARONSON, D.S., et al. *Meta-analysis: does lidocaine gel before flexible cystoscopy provide pain relief?* BJU Int, 2009, 104, p. 506.
7. KAUSCH, I., et al. *Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies.* Eur Urol, 2010, 57, p. 595.
8. CAUBERG, E.C., et al. *Narrow band imaging cystoscopy improves the detection of non-muscleinvasive bladder cancer.* Urology, 2010, 76, p. 658.
9. SYLVESTER, R.J., et al. *Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials.* Eur Urol, 2006, 49, p. 466.
10. SYLVESTER, R.J., et al. *Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation?* Eur Urol, 2016, 69, p. 231.
11. SHELLEY, M.D., et al. *Intravesical bacillus Calmette-Guerin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials.* BJU Int, 2004, 93, p. 485.
12. STEIN, J.P., et al. *Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients.* J Clin Oncol, 2001, 19, p. 666.
13. PALOU REDORTA, J., et al. *Intravesical instillations with bacillus calmette-guerin for the treatment of carcinoma in situ involving prostatic ducts.* Eur Urol, 2006, 49, p. 834.

e-mail: vojtech.fiala@vfn.cz

Laparoskopická radikální prostatektomie

MUDr. Květoslav Novák, FEBU

Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Urologická klinika

SOUHRN

Chirurgickou léčbou lokalizovaného karcinomu prostaty je radikální prostatektomie. Indikováni jsou muži s očekávanou délkou života nad deset let. S rozvojem nových technologií méně invazivních postupů a kvality zobrazení se jedním ze standardů stala laparoskopická radikální prostatektomie (LRP), kterou lze provést transperitoneálně či extraperitoneálně (endoskopická extraperitoneální radikální prostatektomie – EERP). Výhodou tohoto postupu je lepší vizualizace anatomických struktur, kontrola krvácení, onkologická bezpečnost a možnost šetření nervových svazků s ohledem na zachování kontinence moče a erekce. Jde o bezpečnou metodu s malou frekvencí komplikací. Na Urologické klinice VFN a 1. LF UK v Praze jde o nejčastější laparoskopickou operaci.

KLÍČOVÁ SLOVA

karcinom prostaty • radikální prostatektomie • laparoskopie

SUMMARY

Novak, K. Laparoscopic radical prostatectomy

Surgical treatment of localised prostate carcinoma is radical prostatectomy. Indication implies men with life expectancy more than 10 years. With the development of new technologies of less invasive procedures and quality of imaging laparoscopic radical prostatectomy became one of standards of surgical treatment. Transperitoneal and extraperitoneal (endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy – EERP) approach is possible. The advantage of this procedure is better visualisation of anatomic structures, bleeding control, oncological safety and potential to spare neurovascular bundles with regard of preservation urine continence and erectile function. EERP is safe method with low frequency of complications. In Department of Urology of General Hospital and the 1-st Faculty of Medicine in Prague it is the most frequent laparoscopic procedure.

KEY WORDS

prostate carcinoma • radical prostatectomy • laparoscopy

Karcinom prostaty (KP) patří v České republice k nejčastějším zhoubným nádorům a je na třetím místě v úmrtnosti na nádorové onemocnění u mužů. Jeho detekce v těchto časných stadiích narůstá díky zlepšené diagnostice s využitím moderních zobrazovacích metod (magnetická rezonance, transrektální ultrasonografie, histoscanning) a biochemických markerů (PSA – prostatický specifický antigen).

Radikální odstranění nádorem postiženého orgánu, tj. radikální prostatektomie (RP), je zlatým standardem v léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty. Indikováni jsou muži s očekávanou

délkou života (life expectancy) nad deset let. Cílem je eradikovat nádorové onemocnění při zachování kontinence moče a erekce.⁽¹⁾ Vzhledem k posunu diagnostiky KP směrem k mladším věkovým kategoriím mužů nabývá tato funkční stránka velkého významu pro další kvalitu života. Součástí operace je u rizikových pacientů též odstranění spádových lymfatických uzlin v pánvi. S rozvojem technologií a nových systémů zobrazení (3D, 4K) nabývají významu méně invazivní operační přístupy, jako je laparoskopie. Menší invazivita znamená menší incize, menší krvácení, menší spotřebu analgetik, časnější rekonvalescenci, prokázanou menší odpověď organismu na stres, lepší kosmetický efekt aj. Nevýhodou je v našich podmínkách větší finanční náročnost samotné operace, ale tato je vyvážena právě možností časnějšího návratu k normálním životním a pracovním aktivitám. Laparoskopie v urologii je rozšířena jako operační metoda v posledních 20 letech a patří mezi tzv. miniinvazivní operace. S jinými endoskopickými metodami tvoří dohromady až 80 % urologické operativy.

RADIKÁLNÍ PROSTATEKTOMIE

Tuto operaci lze v současné době provést celkem třemi způsoby – otevřeně (retropubicky nebo perineálně), laparoskopicky či roboticky. Standardní operační postup při retropubické („otevřené“) RP (RRP) popsal Walsh v roce 1979 s ohledem na anatomii dorzálního venózního plexu a neurovaskulárních plexů v posterolaterální oblasti prostaty. Další vývoj videoendoskopie a miniinvazivních přístupů v urologii vedl k rozvoji laparoskopické radikální prostatektomie (LRP) a později roboticky asistované radikální prostatektomie (RARP). První laparoskopickou operaci provedl Schuessler v roce 1992.⁽²⁾ Guillonnet a Vallancien popsali detailně transperitoneální techniku (Montsouris technique) po jednotlivých krocích.⁽³⁾ V roce 2001 byla Bollensem publikována technika extraperitoneálního přístupu (EERP – endoskopická extraperitoneální radikální prostatektomie). Principy jsou stejné jako při klasické laparoskopii, jen se využívá prostoru nikoli břišní dutiny, ale preperitoneálního mezi peritoneem a břišními svaly a postupuje se nad močovým měchýřem do pánve k prostatě. Výhodou tohoto přístupu je minimalizování rizika možných intraabdominálních komplikací (poranění střeva, intraperitoneální krvácení, ileus, intraperitoneální únik moče, peritonitida s následným rozvojem adhezí atd.). Nevýhodou může být omezený prostor zejména u prováděné rozšířené pánevní lymfadenektomie (PLAE) a větší riziko rozvoje lymfokély.⁽⁴⁾ EERP lze provádět antegrádně (tj. descendetně – od báze prostaty k apexu), ale i retrográdně (tj. ascendentně – od apexu k bázi prostaty, tj. Heilbronn technika).⁽⁵⁾ Antegrádní technika má výhodu v kratší výukové křivce, menším riziku krvácení díky časnější kontrole laterálních prostatických pediklů a zkrácení doby operace díky iniciální disekci váčků. S rostoucími zkušenostmi s EERP odpadly též limity typu obezity nebo předchozích chirurgických

břišních výkonů a běžně se operují pacienti po předchozích hernioplastikách nebo transuretrálních resekcích prostaty.

TECHNOLOGIE

Kromě zdokonalování tradičních laparoskopických nástrojů, způsobů koagulace a lepších šicích materiálů je klíčový systém zobrazování operačního pole a potažmo anatomických struktur. Na naší klinice máme možnost využívat od počátku roku 2014 systém 3D, který umožňuje využít zobrazení třetího rozměru k lepšímu prostorovému vnímání veškerých anatomických struktur během laparoskopických výkonů. Každé oko vnímá poněkud odlišný obraz a v mozku je tento přeměněn na třírozměrné vnímání. K tomuto vjemu na ploché obrazovce pomáhají 3D brýle. Přirozený prostorový obraz usnadňuje orientaci ve virtuálním prostoru obrazovky. Operátor se soustředí na vlastní provádění operace, rozpoznávání anatomických struktur je snazší, stává se více automatické a přirozené, naopak u složitějších struktur zvětšený prostorový obraz může podstatně zlepšit orientaci operátora. Do pozadí ustupuje odhadování vzdálenosti při práci s nástroji, nácvik laparoskopické techniky tím může být usnadněn. Existuje několik 3D systémů. Sami máme zkušenost s 3D EndoEye Flex videoendoskopem šíře 10 mm (Olympus). Poskytuje obraz v rozlišení HD. Má flexibilní distální konec osazený dvěma HD senzory, světelný kužel je široký 80 stupňů, flexe je možná 100 stupňů vertikálně i horizontálně od podélné osy. Výsledkem je lepší prokreslení detailů zobrazovaných struktur, což umožňuje v konečném důsledku rychlejší průběh operace s minimální krevní ztrátou, ale i snížení únavy očí vzhledem k minimalizaci chvění obrazu. Technologie umožňuje i zobrazení v módu NBI (Narrow Band Imaging). Videoendoskop lze snadno ovládat a vzhledem k rozsahu flexe dobře zobrazit i struktury nepříznivě uložené. Přenos obrazu je zajištěn mixérem obrazu a reprodukce je sledována na 3D monitoru. Nutností jsou samozřejmě 3D brýle, které jsou ale ergonomicky naprosto vyhovující, na dioptrické brýle lze samotná 3D skla nasadit speciálním klipem (vlastní zkušenost). Tento typ zobrazení využíváme u více než poloviny prováděných laparoskopických operací. Z nich dominuje EERP. Systém 3D nám pomáhá lépe odlišit anatomické detaily při preparaci nervově-cévních svazků kolem prostaty a oblasti močové trubice pod prostatou, což je zásadní právě v prevenci komplikací, které tento výkon doprovázejí. Systém 3D je nespornou výhodou i při rekonstrukční fázi operace, tj. sešití (anastomóza) hrdla močového měchýře a močové trubice tak, aby byla obnovena kontinuita močových cest.

ANATOMICKÉ POZNÁMKY

Při RP je nutné respektovat anatomii v pánvi a zejména průběhu nervově-cévních svazků. Neuroanatomické studie parasympatických nervových svazků zodpovědných za erekci prokázaly větší variabilitu v průběhu těchto vláken v oblasti prostaty a jejího okolí, než bylo doposud známo. Kromě hlavních nervově-cévních svazků v posterolaterální oblasti prostaty byla nalezena akcesorní nervová vlákna v anterolaterální části povrchu prostaty uvnitř periprostatické fascie. Tyto nálezy vedly k nárůstu snahy o nervy šetřící přístup s cílem významného zlepšení schopnosti zachování erekce pooperačně. Zároveň je ale potřeba respektovat onkologické hledisko a k těmto nervy šetřícím přístupům indikovat onkologicky níže rizikové pacienty bez erektilní dysfunkce předoperačně. Nervy šetřící postupy jsou extrafasciální, interfasciální a intrafasciální v závislosti na vztahu roviny disekce k Denonvilliersově

a prostatické fascii. Při nesprávné indikaci a provedení mohou vést k vysokému procentu nádorově pozitivních chirurgických okrajů (až 28 %).

Extrafasciální přístup šetří nervově-cévní svazky jen částečně, řez je veden laterálně od prostatické facie a přední části Denonvilliersovy fascie.

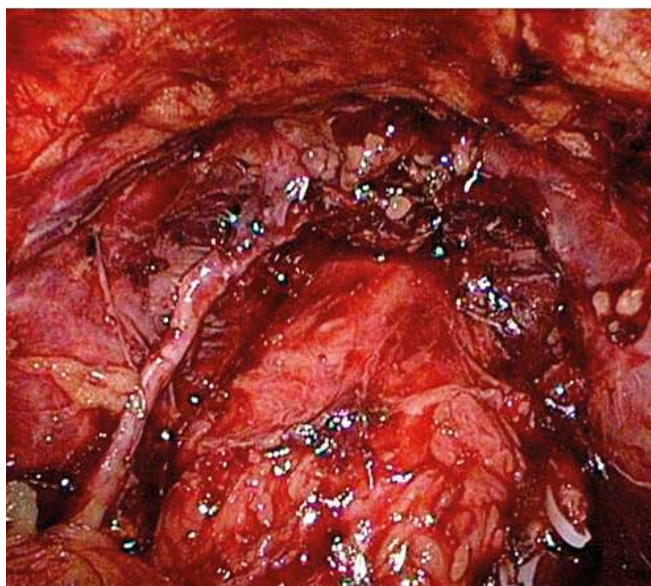
Interfasciální přístup šetří kompletně nervově-cévní svazky a disekce je vedena avaskulární rovinou mezi prostatickou fascií a nervově-cévními svazky posterolaterálně.

Intrafasciální přístup – rovina disekce je vedena navnitř prostatické fascie.

Toto „kvantitativní“ šetření nervových vláken je možné doplnit též „kvalitativním“ šetřením díky omezenému užití tepelné energie – tj. koagulace, která může být při dokonalé vizualizaci např. v 3D zobrazení lépe cílená, nebo může být použita bezkauterová technika, tj. selektivní klipování svorkami. Podle novějších zjištění není příčinou dysfunkce jen termické poškození nervových vláken, ale též jejich nepřiměřená trakce při operaci a rozvoj neuropraxie. U některých pacientů najdeme akcesorní pudendální arterii, kterou se snažíme pokud možno šetřit, neboť může potencovat schopnost zachování erekce po operaci (Obr. 1).

POSTUP OPERACE

Na naší klinice jsme provedli v tomto roce pětistou laparoskopickou prostatektomií. Níže popsaný postup reflektuje naše zkušenosti. Operujeme výhradně z extraperitoneálního přístupu, kdy se z incize pod pupkem digitálně pronikne pod přímé břišní svaly a zde tupě prstem disekuje tkáň laterálně a distálně. Zavedeno je pět portů v případě zároveň prováděné pánevní lymfadenektomie, bez ní jsou porty obvykle čtyři. Operační skupinu tvoří dva lidé – operátor stojící zleva od pacienta a asistent stojící zprava. Individuálně je nastavena Trendelenburgova poloha různého stupně. Před výkonem se zavede Foleyův katétr do rekta k provedení vzduchového testu těsnosti rekta po odstranění prostaty z lůžka. Technika operace je descendentní (antegrádní), nejčastěji postupem podle Stolzenburga. Nervy šetřící operaci lze provést bez incize laterální pelvické facie s ponecháním fascie prostaty laterálně od



Obr. 1 Zachovalá arteria pudenda accesoria vlevo od lůžka po EERP

ligamentum puboprostaticum. Většinou je ale incize pelvické fascie laterálně od prostaty prvním krokem, dále následuje vypreparování hrdla močového měchýře a jeho oddělení od prostaty. Po incizi jednoho z listů Denonvilliersovy fascie jsou vypreparovány chámovody a přerušeny, následně disekovány semenné vřetky z lůžka za přerušeni vezikulárních cév. Dalším krokem je preparace posterolaterálních svazků a jejich resekce nebo oddělení od prostaty (podle indikace k nervy šetřící či nervy nešetřící EERP) descendentně od báze k apexu. Po izolaci plexus Santorini a většinou i incizi puboprostatických ligament je plexus hemostaticky ligován, přerušen, vypreparována uretra a incidována těsně pod apexem. Oddělení apikálních částí svazků od prostaty je dokončena prostatektomií. Test těsnosti rekta spočívá v naplnění rektálního katétru vzduchem stříkačkou a sledování hladiny fyziologického roztoku v lůžku po prostatektomii. Poté je katétr odstraněn. Uretrovezikální anastomóza je šita většinou pokračujícím stehem Monocryl 2-0 (Ethicon) jednouzlovou metodou podle van Velhovena na cévce 20 CH/10 ml v balónku. V posledních letech používáme též techniku pokračujícího stehu s vláknem V-loc (Covidien™). Prevezikálně je vždy ponechán silastikový nebo Redonův drén. Sedmý den po operaci je u všech pacientů provedena cystografie. Podle jejího výsledku jsme odstranili nebo ještě ponechali močovou cévku. U pacientů po TURP (transuretrální resekce prostaty) jsme předoperačně zaváděli do močovodů ureterální katétrů kvůli modifikovaným anatomickým poměrům po předchozí operaci a tyto byly v průběhu operace extrahovány. Všichni pacienti měli předoperačně připravené střevo Fortransem či klyzmatem, výkon se provádí vždy v antibiotické cloně.

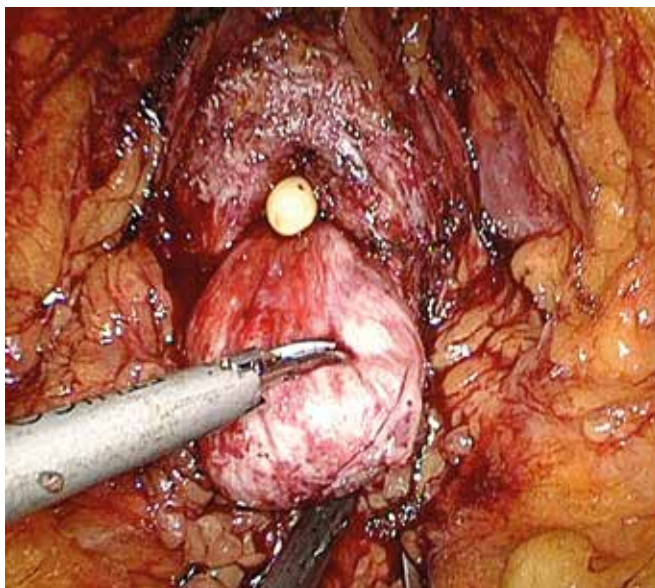
FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ PRŮBĚH OPERACE

Operaci mohou ovlivnit zejména anatomické faktory. Nejčastěji jde o obezitu, tvar a velikost prostaty a prostornost pánve (Obr. 2). V případě užší malé pánve a velké prostaty (nad 100 g) se výkon provádí nejhůře. Samotná velikost prostaty ale není kritériem, které ovlivňuje vhodnost pacienta k EERP. V našem souboru pacientů měla více než jedna pětina operovaných BMI nad 30 (maximální BMI 45!), což může významně ovlivnit průběh ze-

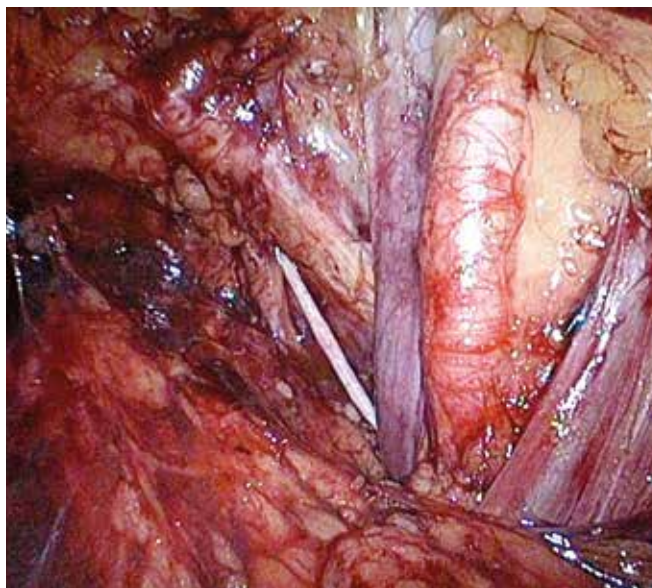
jména kvůli zúženému „pracovnímu“ prostoru. Též předchozí operace někdy vyžadují modifikovaný přístup. Pacienti po předchozí transuretrální resezi prostaty (TURP) mohou mít širší hrdlo močového měchýře, dislokovaná ústí močovodů, proto je lépe si je před vlastní laparoskopii nasondovat ureterálními cévkami nebo stenty. Kvůli následkům operace (zánět, vliv koagulace při TURP) může být horší ohraničení prostaty vůči okolním tkáním (rektu, symfýze). Podobný stav někdy vidíme u pacientů po opakovaných biopsiích prostaty. Zkušenosti máme s mnoha pacienty po předchozí inguinální hernioplastice, ale též po hemikolektomii, kde je nutné někdy nestandardní umístění portů nebo operační postup.

PÁNEVNÍ LYMFADENEKTOMIE

Odstranění lipolymfatické tkáně v pánvi je indikováno u pacientů se středně a vysoce rizikovým karcinomem prostaty a je v těchto případech součástí radikální prostatektomie. O stupni rizika se lze orientovat podle různých nomogramů, v praxi jde o pacienty s hladinou PSA (prostatický specifický antigen) nad 10 ng/ml a Glesonovým skóre (tj. stupeň diferenciacie nádorových buněk) vyšším než 6. Pokud je splněno alespoň jedno z těchto kritérií, pánevní lymfadenektomie (PLAE) je indikována. Diskutuje se optimální rozsah a technika. Obecně se doporučuje provést standardní a ještě lépe rozšířenou PLAE v rozsahu vnitřních ilických, obturatorních a zevních ilických uzlin po laterální hranici tvořenou genitofemorálním nervem (Obr. 3). V našem souboru pacientů jsme ji provedli u 43 % operovaných. Počet odstraněných uzlin nutně nemusí podat relevantní informaci o tom, zda byl rozsah dostatečný.⁽⁶⁾ Extraperitoneální technika může být nevýhodná v případě disekce uzlin na úrovni vasa iliaca communis a též presakrálních uzlin. Tyto skupiny uzlin jsou stávajícím přístupem nedosažitelné a je na zvážení, zda v indikovaných případech s nutnou extenzivní lymfadenektomií nezvolit přístup transperitoneální. Pozitivní uzlinový nález mění terapeutický postup. Komplikací je nejčastěji lymfokéla, která při významné velikosti vyžaduje drenáž, a to punkční nebo laparoskopickou marzupializací. Při výkonu může dojít též k poranění ilických cév, ale frekvence této komplikace je minimální.



Obr. 2 Prostata s velkým středním lalokem po oddělení hrdla močového měchýře od báze prostaty



Obr. 3 Stav po pravostranné pánevní standardní lymfadenektomii (viditelné struktury – zevní ilická artérie a žíla, pod nimi obturatorní nerv)

Tab. Peroperační údaje prvních 300 EERP na Urologické klinice VFN a 1. LF UK

Skupina/počet pacientů	A/33	B/34	C/70	D/77	E/83
období	2/2008–8/2009	9/2009–5/2010	6/2010–5/2011	6/2011–5/2012	6/2012–6/2013
doba operace (min)	265 (191–399)	220 (165–310)	200 (100–270)	142 (82–226)	129 (70–230)
krevní ztráta > 1000 ml	19 (53 %)	6 (18 %)	3 (4 %)	6 (8 %)	2 (3 %)
transfúze krve	7x (1–7 j.)	-	-	-	1x (6 j.)
operační revize	1x	-	-	-	1x

KOMPLIKACE

S rostoucím počtem operovaných se příznivě mění perioperační údaje (čas operace, krevní ztráta). EERP provádíme od roku 2008, v tomto roce byla krevní ztráta nad 1000 ml u 53 % pacientů a výkon trval v průměru 265 minut. V roce 2013 byla stejná krevní ztráta u 3 % pacientů a průměrná doba operace 129 minut.⁽⁷⁾ Údaje demonstrující lepší se perioperační charakteristiky v našem souboru prvních 300 operovaných pacientů demonstruje Tab. Potřeba krevní transfúze je na dolní hranici normy udávané v literatuře (3–9,6 %). Již při samotném zavádění portů mohou být poraněny např. epigastrické cévy. Prostata je dobře prokrvený orgán a nejzávažnější krvácení je z oblasti nervově-cévních svazků a nebo plexus Santorini na přední stěně prostaty. Významnou komplikací je poranění stěny rekta (0–6,8 %). Pokud je rozpoznáno peroperačně, lze jej ošetřit dvouvrstvou suturou. Pozdní rozvoj rektoanastomotické píštěle vyžaduje většinou založení kolostomie a odloženou operaci píštěle s uzavěrem stěny hrdla močového měchýře a rekta. Časnější komplikací je únik moče netěsnící vezikouretrální anastomózou. Rizikovými faktory tohoto stavu jsou též obezita, velikost prostaty, typ anastomózy, předchozí operace prostaty, napětí anastomózy a vzdálenost ureterálních ústí od anastomózy. Intervence z těchto důvodů je nutná v 0,9–2,5 %. Zde lze ponechat permanentní močový katétr delší dobu, eventuálně založit epicystostomii ke zlepšení derivace močového měchýře a delší dobu ponechat drén. Do 10. pooperačního dne jsme odstranili katétr u 73 % pacientů. Výslednou kontinenci moče anamnéza urinózní sekrece neovlivňuje, v některých případech jen její časný návrat.⁽⁹⁾ Pozdní striktura v místě anastomózy je po LRP (tj. i EERP) méně častá než po otevřené radikální prostatektomii (0,8–6,4 % versus až 16 %). Jednou z příčin je migrace používaných svorek do místa anastomózy. Tuto komplikaci lze vyřešit endoskopicky transuretrální resekci či incizí fibrózní tkáně.

ONKOLOGICKÉ VÝSLEDKY

Onkologické výsledky jsou hodnoceny v časně fázi zejména podle frekvence pozitivních nádorových okrajů (PNO). Údaj PNO je rizikovým faktorem PSA relapsu a recidivy karcinomu prostaty a jedním z ovlivňujících faktorů je chirurgická technika. Chirurgická zkušenost nutná k redukci PNO se udává počtem 200–250 výkonů v případě laparoskopické prostatektomie, v případě robotické je to 1000–1500 operací. Z lokalizace v oblasti prostaty je riziková z PNO zejména oblast apexu. Jeho konfigurace je variabilní, někdy asymetrická, dále je apex nejhůře dostupná oblast při preparaci, hůře diferencovatelná je zde hranice mezi kapsulou prostaty a posterolaterálními nervově-cévními svazky, které se v indikovaných případech snažíme ušetřit chirurgického zásahu. Další „rizikovou“ oblastí je posterolaterální část prostaty. Zde při šetření svazků dojde často k intraprostatické incizi. Před rozhodnutím jak široce disekovat oblast nervově-cévních svazků vychází operatér

z dat biopsie, rektálního vyšetření a endorektálního nálezu na magnetické rezonanci. Podle rozsahu tumoru v této oblasti lze postupovat intra- nebo interfasciálně či extrafasciálně. V hodnocení PNO vycházíme z TNM klasifikace a z údajů, kde byl pozitivní nádorový okraj patologem nalezen – zda ještě uvnitř od pouzdra prostaty (pT2), či vně pouzdra nebo byla-li nalezena infiltrace semenných váčků nádorem (stadium pT3a, resp. pT3b). Analýza 400 prací z let 2002–2010, zahrnující mimo jiné 57 303 pacientů po LRP, udává jejich frekvenci na 20,4 %, u pT2 13 % a pT3 39,7 %.⁽⁷⁾ Zejména u stadia pT2 jsou publikované výsledky velmi heterogenní (6,2–27,2 %), diskrepanci lze vysvětlit rozdílnou zkušeností chirurga, výběrem pacientů a různými operačními postupy. V našem hodnoceném souboru (pT2 a pT3) byla frekvence pozitivních nádorových okrajů 16,3 % (u pT2 na hranici 10 %).⁽⁷⁾ U některých pacientů s PSM je indikována adjuvantní radioterapie. Podle vlastních zkušeností se to týká pT2 přibližně 28 % pacientů, ve skupině pT3 je to 60 %, z toho ve skupině pT3b s postižením semenných váčků je indikováno k radioterapii téměř 100 % pacientů.

FUNKČNÍ VÝSLEDKY

Hodnocení funkčních výsledků EERP znamená především hodnocení kontinence moče a frekvence erektilní dysfunkce. Funkční výsledky kontinence moče jsou hodnoceny velmi heterogenně. Samotným problémem je již kritérium kontinence. V naprosté většině je za kontinentního považován pacient se spotřebou 0–1 vložka denně. Po LRP je 12měsíční kontinence moče v rozmezí 66–95 %.⁽¹¹⁾ Lepší výsledky mají pacienti do 60 let věku, zlepšení stavu je možné až do 24 měsíců po výkonu.⁽¹¹⁾ Výsledky v našem souboru 300 pacientů jsou shodné s těmito publikovanými údaji. Časnou kontinenci moče jsme byli schopni zhodnotit u 282 (94 %) pacientů. Při první kontrole za 6–8 týdnů po operaci 201 (71 %) pacient udával potřebu žádné nebo jedné vložky. Po 6–12 měsících jsme hodnotili kontinenci 229 pacientů, kontinentních při použití téhož kritéria (tj. 0–1 vložka/den) bylo 208 (91 %), zcela bez vložky 162 (71 %).⁽⁷⁾ V chirurgické technice jsou udávány různé modifikace, které mohou zlepšit kontinenci moče, zejména v časně fázi (muskulofasciální rekonstrukce, periuretrální suspenze, atermální incize a selektivní ligatura venózního plexu apod.). Funkční výsledky týkající se erekce je obtížnější hodnotit. Faktory, které ovlivňují hodnocení, jsou věk, předoperační stav erekce, způsob operace – šetření či nešetření v nervově-cévních svazcích s ohledem na předoperační histologický výsledek, motivace pacientů k léčbě erektilní dysfunkce. Po operaci je podle literatury zachována erektilní funkce v širokém intervalu 10–90 %, návrat erektilní funkce je někdy hodnocen též až v intervalu až 440 dní.⁽⁸⁾ Takto jsou výsledky velmi heterogenní a je zřejmé, že většina pacientů dosáhne erekce jen s medikamentózní podporou (inhibitory 5-fosfodiesterázy, intrakavernózní injekce prostaglandinu).

ZÁVĚR

EERP je méně invazivní chirurgickou technikou a možností léčby indikovaných pacientů s KP. S rozvojem technologií a zobrazení představuje bezpečnou alternativu robotické RP. Frekvence komplikací je ovlivněna zejména zkušeností operátora, onkologické výsledky zase rizikovými faktory nádoru.

Práce byla podpořena projektem OPPK „Materiálně technická základna pro výzkum v oblasti diagnostiky a léčby civilizačních a onkologických onemocnění a jejich závažných rizik ve VFN v Praze“, reg. Č. CZ.2.16/3.1.00/24012 SPOLUFINANCOVANÝM Z EVROPSKÉHO FONDU PRO REGIONÁLNÍ ROZVOJ.

Prohlášení: autor v souvislosti s tématem práce nemá střet zájmů.

Literatura:

1. HEIDENREICH, A., BASTIAN, P.J., BELLMUNT J., et al. *Guidelines on Prostate Cancer (2013 Edition)*. <http://uroweb.org>
2. SCHUESSLER, WW., SCHULMAN, P., CLAYMAN, R., KAVOUSSI, L. *Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience*. *Urology*, 1997, 50, p. 854–857.
3. GUILLONNEAU, B., VALLANCIEN, G. *Laparoscopic radical prostatectomy: the Monsouris experience*. *J Urol*, 2000, 163, p. 418–422.

4. STOLZENBURG, JU., GETTMAN, MT., LIATSIKOS, EN. *Endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy*. Berlin-Heidelberg : Springer-Verlag, 2007, p. 195.

5. RASSWEILER, J., SENTKER, L., SEEMENN, O., et al. *Laparoscopic radical prostatectomy with the Heilbronn technique: an analysis of the first 180 cases*. *J Urol*, 2001, 160, p. 201–208.

6. BACHMANN, A., RIEKEN, M. *Forgive Them for They Know What Not They Do! The Importance of the Extent of Pelvic Lymph Node Dissection at Radical Prostatectomy*. *Eur Urol*, 2014, 66, p. 644–645.

7. NOVÁK, K., MACEK, P., VRANÝ, M., et al. *Endoskopická extraperitoneální radikální prostatektomie a její komplikace – vlastní zkušenosti z prvních 300 operací*. *Ces Urol*, 2014, 18, p. 119–127.

8. FICARRA, V., NOVARA, G., ARTIBANI, W., et al. *Retropubic, laparoscopic and robot-assisted radical prostatectomy: A systematic Review and cumulative analysis of comparative study*. *Eur Urol*, 2009, 55, p. 1037–1063.

9. TYRITZIS, S., KATAFIGIOTIS, I., CONSTANTINIDES, C. *All you need to know about urethrovesical anastomotic urinary leakage following radical prostatectomy*. *J Urol*, 2012, 188, p. 369–376.

10. TEWARI, A., SOORIAKUMARAN, P., BLOCH, D., et al. *Positive surgical margin and preoperative complication rates of primary surgical treatments for prostate cancer: A systematic review and meta-analysis comparing retropubic, laparoscopic and robotic prostatectomy*. *Eur Urol*, 2012, 62, p. 1–15.

11. PRABHU V., SIVARAJAN G., TAKSLER G., et al. *Long-term continence outcomes in men undergoing radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer*. *Eur Urol*, 2014, 65, p. 52–57.

e-mail: slavek.novak@seznam.cz

Záchovné operace ledvin

MUDr. Petr Macek, Ph.D., FEBU

Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Urologická klinika

SOUHRN

Nádory ledvin jsou díky zobrazovacím metodám z jiných indikací zachyceny až v 50 % incidentálně, většinou ve stadiu lokalizovaného onemocnění. Výskyt karcinomu ledviny v České republice je nejvyšší na světě. Pro nádory velikosti do 4 cm (cT1a) je podle doporučení metodou volby ledvinu/parenchym šetřící záchovný chirurgický výkon, nejsou-li kontraindikace. Pro nádory o velikosti 4–7 cm (cT1b) je záchovný operační výkon možností v případě technické proveditelnosti a zachování dostatečného množství funkčního parenchymu. Dlouhodobé onkologické výsledky resekce ledviny jsou při správné indikaci a provedení srovnatelné s nefrektomií. Proti nefrektomii má resekce ledviny menší dlouhodobé riziko přidružených onemocnění, které mohou souviset s rozvojem či zhoršením renální insuficience. Alternativou resekce ledviny u osob s množstvím limitujících přidružených onemocnění nebo ve vysokém věku jsou tepelně ablační metody, jako jsou kryoablace a radiofrekvenční ablace. Ty mají v krátkodobém a střednědobém horizontu srovnatelné nádorové specifické přežití s resekcí ledviny, při nižším celkovém přežití.

KLÍČOVÁ SLOVA

záchovné operace ledvin • resekce ledviny • nefrektomie • tumor ledviny

SUMMARY

Macek, P. Nephron sparing surgery

Renal tumors are detected incidentally in up to 50% of cases owing to frequent modern imaging due to other indications. Czech Republic has the highest incidence of renal cancer in the world. For tumors up to 4 cm (cT1a) guidelines recommend nephron sparing surgery as standard option, unless there are contraindications. For tumors of 4–7 cm in size (cT1b) nephron sparing surgery is optional, provided it is technically feasible and there will be sufficient amount of renal parenchyma left. Long-term oncologic results of partial nephrectomy are comparable to radical nephrectomy provided indications are met and surgery is carried out correctly. As an alternative to partial nephrectomy in patients with multiple of comorbidities or those elderly ones there are thermal ablation methods, such as cryoablation or radiofrequency ablation. Short- and mid-term cancer-specific survival is comparable to partial nephrectomy, however with lower overall survival.

KEY WORDS

erectile dysfunction • penis • phosphodiesterase 5 inhibitors • vacuum erection device • prostaglandin E1 • penile prosthesis

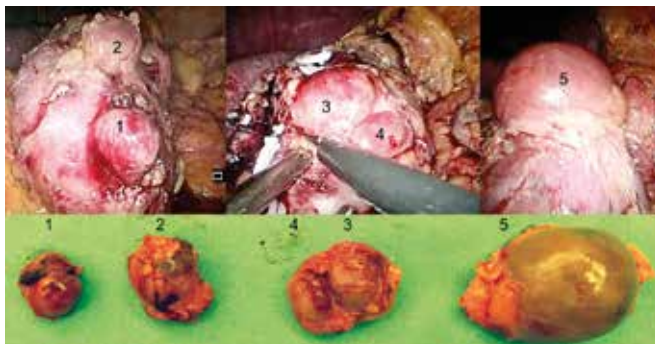
Karcinom ledviny (KL) představuje 2–3 % všech malignit. Benigní formy nádorů ledviny tvoří přibližně 15 %.⁽¹⁾ Podle údajů z databáze Globocan za rok 2008 byla Česká republika celosvětově na prvním místě v incidenci karcinomu ledviny před Lotyšskem

a Německem. Incidence v ČR byla v posledních letech na dosa-
vadním vrcholu a v roce 2013 byla 29,04/100 000 osob, zatímco
mortalita nepatrně v posledních třech letech (údaje také k roku
2013) klesla na 10,08/100 000.⁽²⁾ Muži jsou postiženi mírně čas-
těji než ženy v poměru 3 : 2 a vrchol výskytu je mezi 60. a 70.
rokem věku.

K hlavním rizikovým faktorům výskytu patří kouření a obezita,
vyšší incidence je i u osob trpících hypertenzí.⁽³⁾ Podle metaana-
lyzy studií se také jeví jako rizikové užívání analgetika s obsa-
hem paracetamolu a nesteroidních ne-aspirinových analgetik.⁽⁴⁾
O vlivu profesionální expozice na výskyt karcinomu ledviny
existují dlouhodobě spory, nicméně některé studie ukazují
na riziko specificky například u malířů, leteckých mechaní-
ků a osob vyrábějících lodě.⁽⁵⁾ Kouření a obezita jsou dosud
nejznámější faktory s prokázanou kauzalitou. Mimo příčinné
souvislosti na vzniku onemocnění mají poslední uvedené taktéž
úlohu v dalším vývoji onemocnění, protože bylo také prokázáno,
že aktivně kouřící osoby mají kratší přežívání v populaci osob
s metastatickým karcinomem ledviny.⁽⁶⁾ Zvýšený výskyt lze také
nalézt u osob s rodinným výskytem karcinomu ledviny, přičemž
riziko je vyšší 2,2násobně.⁽⁷⁾ Nicméně ne každý rodinný výskyt
je podmíněn vrozenou genetickou abnormalitou. Geneticky
podmíněné formy jsou v obecné populaci odhadovány na 4 %.⁽³⁾
Nicméně v selektované skupině osob doporučených ke genetic-
kému vyšetření v důsledku rodinného výskytu karcinomu led-
viny byly zjištěny některé za známých genových mutací u 30 %
(13 ze 43) vyšetřených.⁽⁸⁾ I když lze nalézt řadu genetických
syndromů spojených s výskytem KL, mezi nejčastěji uváděné
patří von Hippel-Lindau syndrom, Birt-Hogg-Dubé syndrom,
syndrom hereditárních papilárních renálních karcinomů,
hereditární leiomyomatóza s renálními karcinomy, komplex
tuberózní sklerózy nebo soubor mutací jednotlivých podjedno-
tek sukcinátdehydrogenázy.^(1, 9) Genetické syndromy spojené
s tumorem ledviny vyžadují specifický přístup s maximalizací
snahy o záchovné výkony se současným přihlédnutím k aktuál-
nímu nádoru, ale i možnému budoucímu výskytu (Obr. 1).
Specifickým rizikovým faktorem je získané cystické onemocnění
ledvin u dialyzovaných osob, které se objevuje poměrně brzy
od zahájení dialýzy (až u 50 % nemocných více než tři roky od
začátku), přičemž riziko výskytu KL u těchto pacientů je téměř
19 %.⁽³⁾ Na druhou stranu je možné, že mírná konzumace alko-
holu může mít na výskyt KL jistý příznivý efekt.⁽³⁾

PROJEVY A DIAGNOSTIKA

V současné době je více než polovina všech nově zjištěných
nádorů ledvin odhalena náhodně v asymptomatickém stadiu
díky zobrazovacím vyšetřením, především ultrazvuku a/nebo
výpočetní tomografii, provedeným z jiné indikace pro nespe-
cifické symptomy.⁽¹⁾ Důsledkem toho je převážná část nádorů
ledvin zachycena ve formě lokalizovaného onemocnění, které
je omezeno na ledviny (kategorie cT1, případně cT2). Díky tomu
je možné u značné části pacientů již primárně uvažovat o ře-
šení formou záchovného výkonu – tzv. parenchym (či nefron)
šetřící operací.



Obř. 1 Ledvina s celkem 5 nádory před a během provedení laparoskopického záchovného výkonu (resekce ledviny) s korespondujícími ložisky po odstranění. *Zdroj autor.*

Klasická triáda zahrnující bolesti, hematurii a hmatnou rezistenci je vzácná, objevuje se u méně než 10 % nemocných. Paraneoplastické projevy se mohou vyskytnout až u 30 % osob s KL. Nejčastěji se jedná o výskyt nočního pocení, anemizace (až 23 %) nebo polycytémie (1 %), hyperkalcémie (9 %), případně o laboratorní známky jaterní dysfunkce s/bez ikteru, tzv. Staufferův syndrom (až 10 %). Osoby s paraneoplastickými projevy mívají často pokročilejší stupeň onemocnění a taktéž horší prognózu dalšího vývoje nemoci.⁽¹⁰⁾

Cílem diagnostiky u KL je určení rozsahu onemocnění (TNM klasifikace) a také naplánování řešení s ohledem na velikost a rozsah expanze, globální funkci ledviny (resp. stupeň případné renální insuficience) i přidružená onemocnění a s přihlédnutím k preferencím. Základem diagnostiky renálních lézí je dvoufázové (nativně a po podání intravenózní kontrastní látky) CT (výpočetní tomografie) ledvin. Podle toho jsou léze definovány jako solidní nebo cystické. Za podezřelou je považována každá solidní léze se sycením více než 15 Hounsfieldových jednotek nebo se specifickými znaky podle Bosniakovy klasifikace v případě cystických renálních lézí.⁽¹⁾ Alternativou CT vyšetření je magnetická rezonance (MR), případně ve specifických případech (stanovení rozsahu nádorového trombu či jeho odlišení od krevní trombózy, opakovaná vyšetření u osob v rámci sledování apod.). Moderní multiparametrická MR, spojená s dynamickým kontrastním (gadoliniový kontrast) vyšetřením, případně difúzně váženým zobrazením, dosahuje velmi dobrého prostorového rozlišení, byť v oblasti posouzení cévní anatomie nedosahuje takové kvality jako CT-angiografie. U nádorů ledvin nejistého původu nebo při úvaze o sledování je doporučováno provedení biopsie renální léze s obrazovou navigací v reálném čase (nejčastěji pod UZ nebo CT kontrolou). Riziko nediaagnostického vzorku je < 10 %. Shoda mezi biopsickým a patologickým typem nádoru je až 90 %. Grading nádorů je z biopsie určován obtížněji, konkordance je udávána v rozmezí 62–87 %.⁽¹¹⁾ Právě častější provádění zobrazovacích vyšetření se mohlo podílet na postupném nárůstu zachytu nádorů ledvin (mimo jistě možné skutečně se zvyšující incidence). Takto diagnostikované expanze jsou v řadě případů vhodné k výkonům šetřícím ledvinový parenchym (= resekce ledviny = parciální nefrektomie = parenchym-šetřící výkon = ledvinu-šetřící výkon).

Recentní kategorizace nádorů ledvin vychází z WHO klasifikace z roku 2004, která byla ale modifikována v rámci vancouverské konference Mezinárodní společnosti urologických patologů (ISUP) z roku 2012.⁽⁹⁾ Histologicky jsou v 80–85 % zachyceny maligní nádory, zbytek tvoří nádory nezhoubné nebo pseudotumorózní léze. Nejčastějšími histologickými typy renálního karcinomu jsou světlobuněčný (80–90 % z maligních), papilární renální (6–15

% z maligních) a chromofobní karcinomy (2–5 % z maligních). Mezi benigní nádory patří nejčastěji onkocytom (3–7 % nádorů), případně angiomyolipom (do 1 % odstraněných nádorů). Ostatní typy nádorů jsou relativně vzácné.

Prognostické faktory maligních nádorů ledvin jsou anatomické, patologické, klinické a molekulární. Nejdůležitějšími jsou TNM klasifikace, grading nádorů podle Fuhrmanové a histologický subtyp nádoru.⁽¹⁾ Existují také kombinované predikční nástroje – nomogramy, které na základě pooperačních klinicko-patologických parametrů (např. UCLA Integrated Staging System = UISS skóre, Stage-Size-Grade-Necrosis = SSIGN skóre) nebo podle předoperačních charakteristik (např. Karakiewiczův předoperační nomogram) mohou poskytnout odhad možného vývoje onemocnění, který bývá přesnější než predikce založená na jednom parametru.^(12–14) Řada nomogramů je dostupných taktéž pro on-line použití. Příkladem jsou volně dostupné webové zdroje Fox Chasova centra pro rakovinu: <http://labs.fccc.edu/nomograms>.

LÉČBA NÁDORŮ LEDVIN

Pro odpovídající charakteristiku renálních ložisek je nevhodnější CT vyšetření s kontrastní látkou. Nicméně takové vyšetření dokáže rozlišit mezi solidní nebo cystickou lézí. V případě solidních ložisek by na každou lézi mělo být primárně pohlíženo jako na pravděpodobně maligní (zastoupení benigních je do 15 %) a ke všem takovým lézím by mělo být přístupováno stejně – stupeň důkazů C a stupeň doporučení 3 podle EAU.⁽¹⁾ U cystických lézí je na základě CT podstatná Bosniakova klasifikace, která rozlišuje pět kategorií na základě CT vyšetření.⁽¹⁵⁾ Ložiska kategorie III a IV by měla být s ohledem na vysoké riziko malignity řešena stejně jako léze solidní.

Primárním přístupem pro solidní expanze ledvin je chirurgická léčba.⁽¹⁾ Operační řešení může být formou radikální nefrektomie nebo záchovným výkonem = resekci ledviny. Alternativou chirurgických záchovných výkonů mohou být u některých pacientů tepelné ablační (TA) metody založené na kryoablacii (KA) nebo radiofrekvenční ablacii (RFA). Alternativou TA metod je ireverzibilní elektroporace (IRE), která je taktéž minimálně invazivní (typicky perkutánní zavedení několika elektrod) metoda, při které je destrukce tkáně provedena opakovaným průchodem velmi krátkých elektrických impulzů lokálně mezi elektrodami. Ve srovnání s TA metodami je IRE dostupná jen krátce, a byť se jeví jako atraktivní, dosud bylo celosvětově ošetřeno jen minimum pacientů v rámci studií maximálně fáze 2a, proto lze říci pouze to, že jde o bezpečnou metodu, ale neznáme delší onkologické výsledky.^(16,17) Jen velmi limitované výsledky jsou k dispozici také pro fokusovaný ultrazvuk s vysokou intenzitou (HIFU).

Alternativou záchovného výkonu je sledování, jehož principem je oddálení invazivního nebo méně invazivního řešení na pozdější dobu. U zdravých osob je takový postup primárně vhodný spíše pro poměrně malé nádory. Hranice je v literatuře udávána variabilně, ale je typicky menší než 4 cm. Ve studii srovnávající sledování s nějakou formou intervence bylo pětileté nádorově specifické přežití (CSS) u sledovaných 100 % a u operovaných 99 % ($p = 0,3$), zatímco pětileté celkové přežití bylo u sledovaných 75 %, v kohortě operovaných 92 % (nicméně $p = 0,06$).⁽¹⁸⁾ Zejména druhý fakt ukazuje, že sledování je častější u osob s kratší očekávanou délkou dožití (na podkladě kombinace věku a komorbidit). Sledování malých expanzí jistě není preferovaná metoda u většiny pacientů, zejména i proto, že lze obvykle provést řešení formou radikální nefrektomie (laparoskopicky nebo otevřeně). Pro pacienty ve věku nad 75 let nebyl prokázán jednoznačný rozdíl z pohledu CSS.⁽¹⁹⁾ Proti tomu i přes přítomné komorbidity je operační řešení vhodné u nádorů

objemných nebo symptomatických (např. při opakované hematurii nebo paraneoplastických projevech). V těchto případech jde ale typicky o radikální nefrektomii.

Podstata chirurgického zachovného výkonu (resekce ledviny = RL) spočívá v odstranění ložiska s lemem nenádorové tkáně. Negativní chirurgický okraj je nepochybně ukazatelem chirurgicko-onkologické kvality výkonu. Dosavadní údaje ohledně vlivu výsledného chirurgického resečního okraje (RO) jsou ale nejednoznačné. V současnosti je jakkoliv silný, resp. tenký lem nenádorové tkáně považován za dostačující.⁽²⁰⁾ K recidivě přesto dojde jen u méně než 10 % pacientů s pozitivním RO, na druhou stranu k lokální recidivě může dojít i u pacientů s jednoznačně negativním RO.⁽²¹⁾ V druhém uvedeném případě hraje nejspíše roli výskyt drobných satelitních nádorových ložisek v okolí původního nádoru. Multifokalita může být přítomna až u 11 % zhoubných nádorů ledvin.⁽²¹⁾ Resekci ledviny je možné provést otevřeným (ORL) nebo minimálně invazivním přístupem (laparoskopicky nebo s robotickou asistencí). Dlouhodobé výsledky ukazují, že u správně vybraných pacientů řešených RL (typicky kategorie cT1) jsou onkologické výsledky srovnatelné s radikální nefrektomií (RN) – úroveň důkazů Ib.^(1, 2, 23) Doporučení EAU aktuálně uvádí, že lokalizované tumory ledviny by měly být řešeny operačně – stupeň doporučení B. V případě nádorů o velikosti do 4 cm (cT1a) je doporučenou technikou resekce ledviny – stupeň doporučení A, a u ložisek velikosti 4–7 cm (cT1b) by měla být resekce ledviny preferována, pokud je výkon technicky proveditelný – stupeň doporučení B.⁽¹⁾ Velmi podobná doporučení byla vytvořena Americkou urologickou asociací (AUA) a časový vývoj od jejich uvedení ukazuje, že množství provedených resekcí ledvin se v čase zvyšuje.⁽²⁴⁾ Podobně jako ve světě je i v České republice jednoznačný trend nárůstu zachovných operačních výkonů metodami otevřenými, laparoskopickými (LRL) i roboticky-asistovanou (RA) technikou (RARL).^(25–27) Volba operační techniky závisí především na zkušenostech a schopnostech operátora. Dlouhodobě jsou vedeny diskuse o tom, zda je resekce ledviny přínosnější z pohledu celkového přežití či nikoliv, resp. zda provedení nefrektomie (proti resekcí ledviny) nemá negativní dopady na vznik některých onemocnění.⁽²⁸⁾ Nejvíce jsou v souvislosti s provedením radikální nefrektomie (proti RL) dávány do kontextu kardiovaskulární rizika a diabetes. U pacientů podstupujících RL je desetileté riziko vzniku kardiovaskulární příhody 20%, zatímco po radikální nefrektomii téměř 26% ($p = 0,001$).⁽²⁹⁾ Při hodnocení celkového přežití/mortality z jiných příčin jsou údaje nekonzistentní. Sun a kol. vyslovili domněnku, že po RL je mortalita z jiných příčin nižší, když zjištěné pětileté riziko úmrtí z jiných než onkologických příčin bylo 16 % pro RL a 18 % po radikální nefrektomii (HR 0,83, CI 0,68–0,98, $p = 0,04$).⁽²⁸⁾ Na druhou stranu ve studii Van Poppela a kol. bylo zjištěno desetileté celkové přežití 81 % u osob po RL a 76 % po nefrektomii, ale nebylo přítom dosaženo hladiny statistické významnosti, $p = 0,07$ pro noninferioritu a $p = 0,17$ pro superioritu.⁽²²⁾ Při srovnání pacientů podstupujících RL proti nefrektomii byla desetiletá mortalita z jiných příčin 90 % a 88 % pro RL a nefrektomii ($p = 0,6$). Pokud ale byli srovnáni pacienti s více přidruženými nemocemi, byl přínos RL patrný, např. u osob s Charlesonové indexem komorbidit 4 byla desetiletá mortalita z jiných příčin 86 %, ale až u osob podstupujících nefrektomii 60 % ($p = 0,0008$).⁽³⁰⁾ Z výše uvedeného je pravděpodobné, že se na dosažených rozdílech podílí nejvíce selekce pacientů.⁽³¹⁾

INDIKACE K ZÁCHOVNÉMU VÝKONU U NÁDORŮ LEDVIN

Typickou indikací k zachovnému výkonu je solidní sytící se ložisko kategorie cT1, tj. do velikosti 7 cm, nebo cystická ex-

panze Bosniak III/IV. V podkategorii cT1a, tj. velikosti ≤ 4 cm, je – není-li kontraindikace – RL považována za standard péče. V kategorii cT1b, tj. velikost 4 až 7 cm, je resekce preferovaným výkonem u vybraných pacientů. Výkony mohou být elektivní (plánované při normální druhostranné ledvině) nebo imperativní. Imperativní indikace se týkají osob s anatomicky nebo funkčně solitární/dominantní ledvinou nebo s chronickou renální insuficiencí.⁽³²⁾ Nicméně v souboru pacientů operovaných RARL z imperativní a elektivní indikace byly výsledky srovnatelné nejen z pohledu pozitivivity (resp. negativity) okrajů, ale také při srovnání funkčních výsledků. Rozdíl byl ale zjištěn ve výskytu závažných komplikací. Komplikace kategorie \geq III podle Clavienovy-Dindovy klasifikace se vyskytly u 7,22 % u pacientů s imperativní indikací a u 2,47 % operovaných elektivně. Celkový výskyt všech komplikací ale rozdílný nebyl.⁽³²⁾

KONTRAINDIKACE K ZÁCHOVNÉMU VÝKONU

Pro zachovný výkon formou RL jsou nevhodní především pacienti s lokálně pokročilým tumorem ledviny, případně takovým, který má značně nepříznivé umístění. Nepříznivá lokalizace nádoru je nejčastěji uložení v hloubce ledviny nebo zasahující větší cévy. Specificky je třeba zvažovat provedení RL u pacientů s množstvím komorbidit, případně velmi vysokého věku. Je třeba ale zdůraznit, že z pohledu posouzení proveditelnosti výkonu je neméně důležitým faktorem zkušenost operátora.

ROZVAHA PŘED ZÁCHOVNÝM VÝKONEM

U každé osoby s tumorem ledviny je rozvaha o řešení založena na řadě faktorů. Mezi tyto patří:

1. faktory nádoru: především počet, velikost a umístění (vztah k renálním pólům, ventrálně/dorzálně, kalichopánvičkovému systému (KPS) a močovodu, větším cévám);
2. faktory pacienta:
 - přidružená onemocnění – zejména diabetes mellitus, hypertenze, ledvinová nedostatečnost a užívané léky, kardiální či respirační omezení ve vztahu k anestezii, krvácivé stavy apod.;
 - předchozí operace v oblasti dutiny břišní a/nebo retroperitonea;
 - anatomický a funkční stav ledvin – zda je ledvina anatomicky solitární nebo funkčně solitární/dominantní;
 - přítomnost hereditárního stavu (např. von Hippel-Lindau syndrom apod.);
3. zkušenosti operátora a přístrojové vybavení pracoviště.

POSUZOVÁNÍ KOMPLEXNOSTI NÁDORŮ V RÁMCI VÝBĚRU METODY ŘEŠENÍ

Každá expanze ledviny je specifická. Výsledky zachovných výkonů se proto mohou u jednotlivých souborů dramaticky lišit. Ve snaze o standardizaci hodnocení ložisek na ledvině z pohledu srovnání onkologických a funkčních výsledků a také komplikací byla vytvořena řada hodnotících, tzv. nefrometrických, klasifikací.

Nefrometrických skóre (NS) je celá řada (Tab.). Většina z nich hodnotí především velikost nádoru, jeho umístění (zde je významná variabilita), hloubku jeho invaze a vztah ke KPS systému. Tyto parametry se ukazují jako nejdůležitější z pohledu výskytu peri- a pooperačních komplikací, ale také chirurgických faktorů (např. délka nutné ischemie během operace) a funkčních výsledků (pooperační změna funkce operované ledviny).^(33, 34) Nevýhodou takto velkého množství NS je rozptýlenost v hodno-

cení. Zatím nejvíce používanými jsou historicky první uvedená skóre RENAL (Radius Endo/exophytic Nearness to collecting system Anterior/posterior Localization) a PADUA (Perioperative Aspects and Dimensions Used for Anatomical classification). Tato skóre (ale i některá další) byla později validovaná na jiných souborech dalšími autory. Z důvodu nedostatku relevantních informací není zatím jasné, zda skórovací systémy tzv. druhé generace^(35, 36) budou v něčem výhodnější, ať už z pohledu přesnosti predikce nebo snadnosti provedení. Snadnost provedení lze hodnotit prostřednictvím variability v dosaženém výsledku mezi hodnotícími lékaři. Shoda mezi radiology je obecně větší než mezi radiology a urology.^(37, 38)

Mimo hodnocení komplexnosti vlastní expanze se na výsledku operace, zejména z pohledu snadnosti provedení či případných komplikací, podílejí také další faktory. Často uváděným parametrem je významná obezita (hodnoceno hmotností nebo body mass indexem), která se zejména u mužů může promítnout do značného množství perirenálního tuku. To

jednak prodlužuje délku operace a nepřímo může souviset také s komplikacemi.⁽⁴⁸⁾ Množství perirenálního tuku lze poměrně snadno zhodnotit na předoperačním zobrazovacím vyšetření už jednoduchým subjektivním posouzením nebo přesným měřením v doporučených rovinách (typicky na úrovni renální žíly). Dalším aspektem perirenálního tuku je jeho adhezivita. To je faktor sice subjektivní, ale většina operatérů má zkušenosti, že v určitých případech lze tukové pouzdro od ledviny poměrně snadno oddělit, zatímco v jiných případech je nalepeno na povrch ledviny. Přítomnost značné adhezujícího tuku lze taktéž zhodnotit podle předoperačního CT vyšetření prostřednictvím posouzení perirenálního zastření (z anglického „stranding“) s výsledným skóre označovaným jako „Mayo adhesive probability“.⁽⁵¹⁾ Jsou také první zprávy o tom, že uvedená pravděpodobnost má vliv na přežití bez progresse onemocnění. Na základě zobrazovacího vyšetření lze pomocí speciálních programů řady výrobců vytvořit i trojrozměrné modely ledviny s nádorem k lepšímu předoperačnímu

Tab. Přehled dostupných skórovacích systémů s využitím pro hodnocení předoperačního stupně komplexity solidních expanzí ledviny

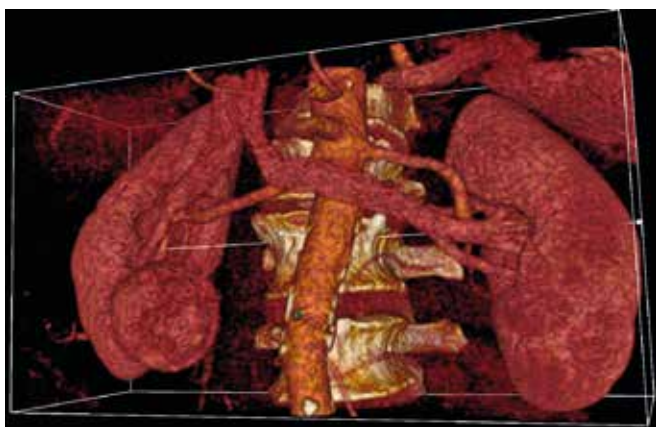
Skóre	Popis skóre	Hodnocené parametry	Hodnocení	Citace
RENAL	Radius Endo/exophytic Nearness Anterior/posterior Localization	1. velikost, 2. uložení endo-/exofyticky, 3. vzdálenost od KPS, 4. umístění ventrálně/dorzálně, 5. vztah k pólovým liniím	komplexita a výsledky	(39)
PADUA	Perioperative Aspects and Dimensions Used for Anatomical classification	1. velikost, 2. uložení endo-/exofyticky, 3. umístění mediálně/laterálně, 4. vztah k renálnímu sinu, 5. vztah ke KPS, 5. umístění ventrálně/dorzálně	komplexita a výsledky	(40)
C-index	Centrality index	1. velikost, 2. vzdálenost tumoru od centrální osy, 3. vzdálenost od poloviny ledviny	komplexita, výsledky	(41)
DAP	Diameter Axial Polar	1. velikost, 2. vzdálenost od osy ledviny, 3. vzdálenost od poloviny ledviny	komplexita – odhad % poklesu funkce ledviny	(37)
RTII	Renal Tumor Invasion Index	hloubka invaze nádoru ve vztahu k celkové síle parenchymu	urologické komplikace	(42)
CSA	Contact Surface Area	výpočet kontaktní plochy mezi nádorem a parenchymem	komplikace a výsledky	(43)
RPS	Renal Pelvic Score	umístění pánvičky intraparenchymově vs. extraparenchymově	riziko paravazace moče	(44)
RAIV	Resected And Ischemized Volume	1. rozsah resekcčního okraje, 2. množství ischemizované tkáně, 3. hloubka invaze tumoru od referenční linie, 4. velikost tumoru	pooperační funkce ledviny	(45)
NePhRO	Nearness to collecting system, Physical location of the tumor, Radius, Organization	1. vzdálenost ke KPS, 2. umístění vztahované k pólům, 3. velikost, 4. míra exo-/endofytického charakteru	komplexita a výsledky	(35)
SARR	Surgical Approach Renal Ranking	1. velikost, 2. exo-/endofytický charakter, 3. longitudinální umístění, 4. rozsah postižení parenchymu, 5. vztah k renálnímu sinu, 6. umístění ventrálně/dorzálně	komplexita a výsledky, komplikace	(46)
ABC	Arterial Based Classification	úroveň cév, které jsou přetnuty během RL	komplikace	(47)
Tobertovo skóre 2. generace		1. velikost, 2. vzdálenost od KPS, 3. umístění mediálně/laterálně, 4. centralita (dle C-indexu)	komplexita	(36)
RoSCO	Risk of Surgical COmplications	1. výsledek RENAL nebo PADUA skóre, 2. body mass index, 3. index komorbidit Charlesonové	komplikace	(48)
Zhongshan skóre		1. maximální rozměr tumoru v parenchymu, 2. umístění mediálně/laterálně/centrálně, 3. vztah k dřeni/sinu/KPS	komplikace	(49)
Number of renal column invaded		hodnocení počtu renálních pyramid zasažených nádorem	komplikace	(50)

KPS – kalichopánvičkový systém

plánování a taktéž pro rozhovor s pacientem o typu a možném výsledku operace (Obr. 2). Relativně novým přístupem předoperačního plánování je prostorový trojrozměrný tisk modelu ledviny s nádorem pro individuálního pacienta. Také to může chirurga připravit na specifické anatomické perioperační detaily (zejména cévní anatomie a vztah nádoru k ledvině), a tím zkrátit dobu operace či snížit množství komplikací. Tato technologie je zatím poměrně nákladná, nicméně v komplexních případech může být přínosná.⁽⁵²⁾

TECHNICKÉ ASPEKTY RESEKCE LEDVINY

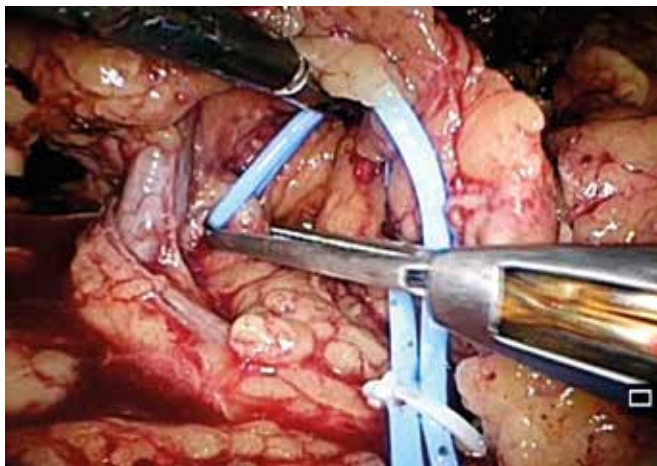
Záchovný operační výkon formou resekce ledviny lze provést otevřeným způsobem, laparoskopicky nebo s robotickou asistencí. Princip provedení je vždy stejný – odstranit ložisko bez ponechání reziduální nádorové tkáně (tj. s negativním okrajem), nicméně se snahou maximalizovat množství ponechaného parenchymu. Oba aspekty spolu úzce souvisí a nepřímě se ovlivňují. RL má smysl v situacích, kdy zůstane dostatečné množství funkčního parenchymu. Zachování množství parenchymu závisí na komplexnosti a uložení tumoru. Centrální nebo větší expanze vedou vždy k větší ztrátě parenchymu. Významným faktorem je také technika provedení – zda je provedena s dočasným uzavřením průtoku krve (s cílem minimalizace krevních ztrát a zajištění perioperačního přehledu), nebo bez této dočasné ischemie. V případě dočasné ischemie je typicky prováděna tzv. teplá ischemie (bez chlazení ledviny), která má nicméně obecně větší dopad na ledvinu ve srovnání s ischemií studenou.⁽²⁷⁾ Vliv ischemie na funkci ledviny závisí na době expozice ischemií a také rozsahu ischemie. V případě délky trvání teplé ischemie se většina autorů konsenzuálně shoduje na hranici 25 minut, do které by měla být teplá ischemie jen s malým dopadem na dlouhodobou funkci ledviny.⁽²⁷⁾ Jediná přesná hranice přesto neexistuje, protože svou roli má především předoperační kvalita renálního parenchymu a rozsah provedené invaze do ledviny. Kvalita ledviny je ovlivněna typicky přítomností různých forem nefropatie, např. hypertenzní, diabetické nebo jizvením po předchozích operacích či zánětech (výčet není kompletní). Rozsah RL je dán komplexností nádoru, zejména na podkladě velikosti a uložení. Je prokázáno, že bez ohledu na délku ischemie (je-li zejména do uvedených 25 minut) jsou funkční výsledky horší.^(34, 37, 54) Z pohledu dočasné perioperační ischemie je studená ischemie mírně výhodnější, protože umožňuje o něco delší ischemický čas, nicméně její provedení je složitější. Chlazení ledviny lze



Obr. 2 Trojrozměrný model ledvin s nádorem pravé ledviny. Vytvořen softwarově na podkladě DICOM dat získaných z CT vyšetření.
Zdroj autor.

dosáhnout několika způsoby, které se navíc liší u otevřených a minimálně invazivních typů výkonů. Možná je aplikace ledové tříště kolem ledviny (nejčastější při otevřených operacích), retrográdní chlazení ledviny prostřednictvím ureterálního katétru zavedeného do KPS nebo perfúze ledviny chladným roztokem cestou renální arterie katétrem zavedeným předoperačně angiograficky.⁽⁵⁵⁾ Provedení teplé ischemie je realizováno dočasným uzavřením arteriálního přítoku. Prerušování cirkulace v ledvině nebo její části lze dosáhnout naložením turniketu nebo svorky (Obr. 3). Jejich umístění může být na komplexu hilu ledviny (turniket nebo větší cévní svorka), izolovaně na renální arterii (větší svorky nebo menší „bulldog“ svorky) s nebo bez současného uzavření zvlášť vypreparované žíly, případně lze segmentálně uzavřít jen některou z větví renální arterie, případně některou z akcesorních cév.⁽⁵⁶⁾ U jakékoliv ischemie (teplé zejména) ledviny je přirozená snaha ji snížit na nejkratší dobu nebo právě pomocí segmentální ischemie minimalizovat množství parenchymu, které je ischemii vystaveno. S vývojem zkušeností docházelo postupně k modifikaci operačních technik resekce ledviny z pohledu procedurálního a také k dostupnosti nových technologií, které umožňují lepší perioperační zobrazení nádoru a tak minimalizují zasažení zdravého parenchymu. Výčet jednotlivých technických a technologických možností je nad rámec tohoto článku, nicméně bude uveden alespoň přehled nejčastějších.

I když je obvykle vlastní RL prováděna nůžkami s/bez koagulace, je alternativou použití nástrojů založených na řezu tkáně ultrazvukem. Tyto nástroje mají velmi dobrou koagulační schopnost, kombinovaný řez s koagulací vede k menšímu krvácení během resekce a tím lze eliminovat potřebu dočasné ischemie k zajištění přehledu. Další možností je minimalizace množství parenchymu, který je zavzat do sutury spodiny po odstranění nádoru. U některých nádorů, zejména pokud jsou uloženy relativně povrchově, lze použít speciální hemostatické materiály.⁽⁵⁵⁾ Jsou to například sítka založená na oxycelulóze (Surgicel®, Tabotamp™ apod.), tkáňová lepidla (Flo Seal, Tachosil apod.), která zastavují krvácení bez nutnosti sutury parenchymu stehy, nebo je lze samozřejmě se suturou kombinovat (Obr. 4). Jako doplněk RL lze použít prášek odvozený z bramborového škrobu (např. 4Dry Field® PH aj.). Ten má výborné hemostatické schopnosti a snižuje pravděpodobnost vzniku pooperačních adhezí. Prášek lze kombinovat s materiály z oxycelulózy nebo suturou. V případě nutnosti použití ischemie je snaha o zkrácení jejího trvání. Z tohoto pohledu je nejdůležitější zkušenost/zručnost operátora, která zkracuje dobu resekce a šití na minimum. Při šití lze také techniku modifikovat pomocí časného uvolnění svorky („early unclamping“), což je založeno na provedení jedné vnitřní vrstvy sutury parenchymového defektu a uvolnění svorky. Vnitřní sutura obvykle uzavírá krvácení z drobných interlobárních a arkuálních větví. Tím je zabráněno profúznímu krvácení a operátor má stále dobrý přehled o dokončení druhé vrstvy sutury defektu. Doba ischemie tak může být zkrácena až o 50 %, byť za cenu mírně vyššího krvácení.⁽⁵⁷⁾ Zrychlení sutury lze také dosáhnout eliminací používání uzlů při minimálně invazivním provedení RL. Technika je založena na umístění plastové svorky před konec šicího vlákna (např. nevstřebatelný Hem-o-lock® nebo vstřebatelný Lapra Ty®). Svorka zabraňuje proklouznutí vlákna a operátor může velmi progresivně snižovat krvácení jejich postupným přidáváním na vlákno po každém průchodu jehly parenchymem. Specifickou možností jsou tzv. samozadržné nebo ostnaté stehy (V-loc™, Stratafix™ apod.) (Obr. 5). Jejich principem je přítomnost drobných jednostranných ostnů na vláknu, takže v jednom směru vlákno snadno projde, ale po dotazení zpět neproklouzne.



Obr. 3 Zobrazení naložení cévní svorky na renální tepnu před zahájením laparoskopické resekce ledviny. Zdroj autor.

Ke zvýšení přesnosti RL (maximální „konturování“ nádoru) lze využít perioperační sonografie jak u otevřených, tak u minimálně invazivních výkonů. Lze tak velmi přesně určit hranici nádoru a tím minimalizovat riziko jeho natnutí (tj. pozitivního okraje) během resekce nebo extenzivního řezu v nepostiženém parenchymu (Obr. 6). Jinou variantou je vizualizace segmentálního prokrvení ledviny pomocí fluorescence v blízkém infračerveném světle. Metoda je založena na intravenózním podání netoxického barviva indokyaninové zeleně a osvětlení cílové tkáně infračerveným světlem. Výsledkem je zelenavé zbarvení segmentů ledviny, které mají prokrvení (Obr. 7). Díky tomu lze segmentálně uzavírat různé segmentální tepny vyššího řádu, abychom ischemizovali pouze oblast tkáně, z níž nádorová expanze vychází (Obr. 8).⁽⁵⁸⁾ Určitou nevýhodou je pouze 1-2mm penetrace infračerveného světla do tkáně, proto nelze spolehlivě odlišit či eliminovat možnost krvácení v průběhu resekce ze spodiny v důsledku zásobení z jiných segmentálních větví. Pro minimalizaci zásahu do zdravého parenchymu v okolí nádoru je možné provést jeho odstranění technicky formou enukleace. Ta je založena na obvyklé přítomnosti pseudopouzdra, které tumor obklopuje. Enukleace pak probíhá na rozhraní pseudopouzdra a zdravého parenchymu. Technika je považována za alternativu ke klasické resekci (řez je veden v dostatečné vzdálenosti od nádoru zdravým parenchymem). Určitou nevýhodou je vyšší riziko pozitivního okraje - 6,9 % u enukleace oproti 1,4 % u resekce ledviny v prospektivní studii Longa et al.⁽⁵⁹⁾

MOŽNOSTI FARMAKOLOGICKÉ NEFROPROTEKCE PŘI RESEKCI LEDVINY S ISCHÉMIÍ

Podobně jako v jiných oblastech jsou zkoušena různá farmaka, která by mohla zlepšit funkční výsledek RL. V literatuře jsou nejčastěji uváděny možnosti podání manitolu, furosemidu, některých ACE-inhibitorů, případně N-acetylcysteinu, ale i dalších léčiv. Dosud však u žádné látky nebyl v randomizované nebo dobře kontrolované studii prokázán jednoznačný ochranný mechanismus. Jedinou možností, jak ovlivnit funkční výsledek, je zajištění dostatečných perfúzních tlaků v ledvině (tj. pečlivá kontrola hemodynamiky perioperačně a časné pooperačně) současně s odpovídající hydratací pacienta.⁽²⁷⁾

KOMPLIKACE ZÁCHOVNÝCH VÝKONŮ LEDVINY

Při RL je kombinována ablační a rekonstrukční část operačního výkonu. To s sebou přináší riziko určitých komplikací, které je

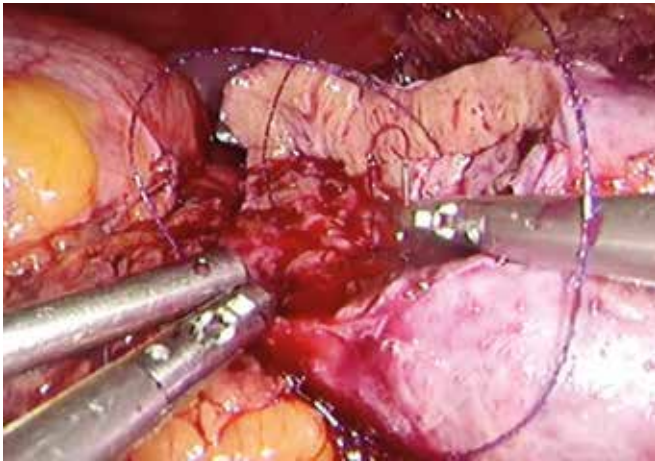
vyšší než při radikální nefrektomii. Ke specifickým komplikacím patří vyšší riziko krvácení z resekční plochy perioperačně nebo pooperačně, vznik urinózní sekrece nebo vytvoření pseudoaneuryzmatu. Výskyt těchto specifických komplikací závisí především na komplexnosti tumoru a zkušenosti operátora.

SROVNÁNÍ METOD A PŘÍSTUPŮ RESEKCE LEDVINY

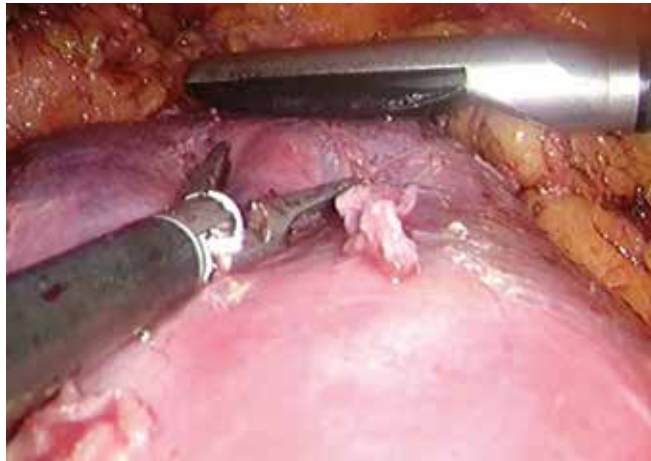
Z pohledu onkologických výsledků nebyly jednotlivé techniky RL (ORL vs. LRL vs. RARL) přímo srovnávány. Nicméně z pohledu perioperačních parametrů je RARL příznivější než ORL nižší krevní ztráta a kratší hospitalizací.⁽⁶⁰⁾ V této studii bylo srovnatelné množství komplikací, doba teplé ischemie, vliv na funkci ledvin a výskyt pozitivních chirurgických okrajů. Bylo taktéž provedeno systematické porovnání RARL a LRL, které ukázalo, že RARL je výhodnější z pohledu kratší doby teplé ischemie, menší změny odhadované glomerulární filtrace (oCF) a menší pravděpodobnosti konverze na otevřený operační výkon či nefrektomii. Techniky byly srovnatelné výskytem komplikací, mírou změny kreatininu, délkou operací, krevní ztrátou a mírou výskytu pozitivních chirurgických okrajů.⁽⁶¹⁾ V tomto kontextu je ale vhodné zmínit, že byly hodnoceny studie v letech 2009–2013, tj. výsledky maximálně do konce roku 2012. Při hodnocení délky teplé ischemie byl průměrný čas 18–35 minut u RARL a 17–36 minut pro LRL. V našem dosud nepublikovaném souboru 126 LRL (prospektivní sledování) byla průměrná doba teplé ischemie 15 minut (medián 16 minut). Rozdíl může mít řadu příčin, podstatnou úlohu hraje právě časové hledisko, protože později uváděné soubory reflektují větší zkušenosti celého operačního týmu, používání nových technologií, aplikace nových literárních poznatků a zkrácení doby výuky („learning curve“). Minimálně invazivní RL (LRL i RARL) mohou být provedeny transperitoneálně (lepší orientace, více prostoru) nebo retroperitoneoskopicky (minimalizace ovlivnění peristaltiky, možnost vyhnout se srůstům, ale méně prostoru, horší orientace). Onkologické a funkční výsledky jsou srovnatelné, podobně pak také výskyt komplikací.⁽¹⁾ Možnou variantou minimálně invazivní RL je jednoportová technika (tzv. LESS = laparoendoscopic single site) – všechny nástroje jsou zaváděny jedním větším vstupem obvykle v okolí pupku s cílem zlepšit kosmetický výsledek (jen jedna jizva na méně nápadném místě). Z tohoto důvodu jde o komplexní a náročný výkon. Většina prací hodnotí LESS RL jako proveditelnou a bezpečnou, nicméně Komninos et al. při srovnání globálních výsledků podle trifekty (= současné dosažení negativního chirurgického okraje, žádné komplikace a doba teplé ischemie pod 20



Obr. 4 Povrch ledviny po resekci po aplikaci tkáňového lepidla FloSeal®. Zdroj autor.



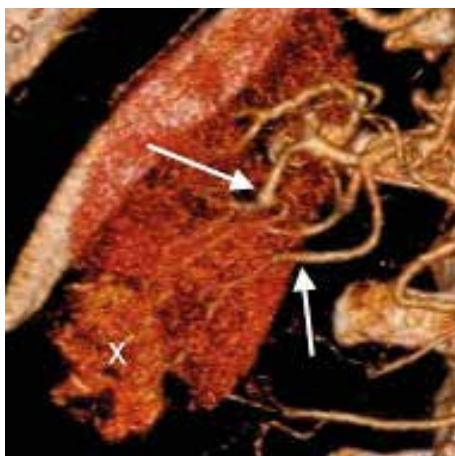
Obr. 5 Laparoskopická resekce ledviny využívající ostnatý steh V-loc™ k uzavěru resekční plochy. *Zdroj autor.*



Obr. 6 Peroperační ultrazvukové vyšetření laparoskopickou sondou. *Zdroj autor.*



Obr. 7 Schematické znázornění vzhledu ledviny během fluorescenčního zobrazení v blízkém infračerveném světle. Prokrvená oblast „svítí“ zeleně, oblast s uzavřenou cirkulací je tmavá. Snímek zachycen z videa. *Zdroj autor.*



Obr. 8 Trojrozměrný model ledviny a jejího cévního zásobení s demonstrací segmentálních větví renální tepny, které byly následně během výkonu selektivně uzavírány. *Zdroj autor.*

minut podle těchto autorů) zjistili, že LESS RARL má ve srovnání s obvyklou multiportovou RARL (trifekta u 43 % operovaných) ($p = 0,019$) horší výsledky (trifekta u 26 % takto operovaných).⁽⁶²⁾

HODNOCENÍ VÝSLEDKŮ RESEKCE LEDVINY

RL lze posuzovat z řady hledisek – od délky výkonu přes krevní ztráty, délku ischemické doby až po onkologické nebo funkční výsledky. Podstatné hledisko má ale také výskyt komplikací, kdy je možno zaměřit se jen na komplikace závažné, např. stupeň 3 a výše Clavienovy-Dindovy klasifikace nebo na obecně výskyt všech komplikací, případně jen „urologické“. V rámci takových hodnocení má velkou roli především selekce pacientů, protože obecně vždy lépe budou vycházet výsledky pro menší nádory, příznivěji uložené a také u mladších pacientů s méně komorbiditami, kteří mají navíc lepší vstupní funkci ledviny.

K zajištění srovnatelnosti operovaných nádorů jsou dostupná skórovací schémata, která již byla zmíněna. Ta však ne-reflektují onkologické výsledky nebo komplikace. Proto byly navrženy komplexní ukazatele, které hodnotí RL současně z několika hledisek. Takový parametr je nejčastěji označován jako trifekta (hodnocení perioperačního parametru – nejčastěji doba teplé ischemie, hodnocení onkologického hlediska – stav resekčního okraje a funkční hledisko). Poprvé byl ten-

to komplexní parametr použit Buffim et al. s označením MIC (= Margin, Ischemia, Complication) pro hodnocení negativního RO, doby teplé ischemie do 20 minut a absence větší komplikace (tj. bez komplikací Clavien-Dindo ≥ 3).⁽⁶³⁾ Označení trifekta pak zavedli Khalifeh et al., kteří do tohoto pojmu zahrnuli současnou přítomnost negativního RO, délku teplé ischemie pod 25 minut a žádné perioperační komplikace.⁽⁶⁴⁾ Nicméně modifikací „trifekty“ je bohužel více. Proto je při hodnocení vlastních i cizích výsledků nutné pečlivě kontrolovat použitou definici k zajištění srovnatelnosti. Nedávno publikovaným komplexním parametrem je pentafekta, kde je hodnoceno pět aspektů RL jako tzv. „optimální“ výsledek zachovné operace ledviny. Konkrétní definici pentafekty publikovali Zargar et al., přičemž zahrnuli trifekta (negativní RO, ischemie ≤ 25 minut, žádné komplikace), ale také zachování alespoň 90 % globální oGF a žádné zhoršení stupně chronického renálního onemocnění.⁽⁶⁵⁾ Dosud je však jen málo publikací, které by uvedenou definici použily k hodnocení svých výsledků a srovnání více souborů tedy chybí.

ALTERNATIVY RESEKCE LEDVINY PRO MAXIMALIZACI OBJEMU FUNKČNÍHO PARENCHYMU

Není pochyb, že z hlediska onkologické bezpečnosti je dosaženo optimálních výsledků prostřednictvím chirurgického odstranění

podezřelé solidní nebo cystické léze ledviny. Nicméně bez ohledu na způsob provedení jde o komplexní výkon s řadou možných komplikací. Proto je možno pro některé pacienty zvážit i alternativy, těmi jsou především metody tepelné ablace – kryoablace a radiofrekvenční ablace nebo maximálně konzervativní postup, jakým je sledování pacienta. Zmíněny budou jen okrajově k dokreslení možností. Jak bylo zmíněno, pro metodu ireverzibilní elektroporace není dostatek odpovídajících dat.

Kryoablace je destrukce tkáně zmrazením na nejméně -40°C , optimálně opakovaně. V praxi je možné tento výkon provést s laparoskopickou kontrolou (tj. v celkové anestezii) nebo perkutánně v celkové anestezii, provádí se pomocí perkutánně zavedených jehel, kolem kterých se po aplikaci mrazu vytváří zóna koagulační nekrózy. Radiofrekvenční ablace je destrukce tkáně vysokou teplotou ($> 45^{\circ}\text{C}$), které je v cílové tkáni dosaženo vysokofrekvenčním elektrickým proudem, taktéž s výslednou koagulační nekrózou. Provedení je možné laparoskopicky s celkovou anestézií nebo perkutánně s regionální anestézií. Vhodné jsou především nádory, které jsou malé, tzv. označované jako malé renální léze („small renal mass“) s velikostí do 4 cm, které by měly být příznivě uloženy laterálně nebo dorzálně na ledvině (nikoliv v oblasti hilu), aby byly dosažitelné pro zavedení jehel. Metody TA jsou obvykle zvažovány u pacientů s množstvím komorbidit k minimalizaci dopadu na celkový stav a funkci ledvin, protože jsou také ve srovnání s RL spojeny s menším množstvím komplikací celkových i lokálních.^(1, 66) Z tohoto důvodu jsou k těmto výkonům obvykle indikováni pacienti starší, s horší funkcí ledviny, případně solitární ledvinou nebo s některou formou hereditárních syndromů s renálními karcinomy.^(66, 67)

V rámci výkonu je obvyklé provedení perkutánní biopsie, následované zvolenou formou tepelné ablace.⁽⁶⁸⁾ Při hodnocení TA je spoléháno především na změnu charakteru a velikosti tkáně na zobrazovacích vyšetřeních, nicméně při podezření na recidivu lze metodu opakovat. Srovnání TA metod s operačními metodami je hodnocení obtížné, protože je zatíženo selekcí pacientů. Při srovnatelné velikosti nádorů je obecně dosahováno podobného nádorově specifického přežití (pětileté 95 %).^(66, 69) Pravděpodobnost lokální recidivy závisí především na počtu provedených sezení TA – je-li jich více, pak míra lokální recidivy bývá srovnatelná s RL.⁽⁶⁹⁾ V případě vzdálených metastáz se jeví KA srovnatelná s RL, zatímco o RFA je míra vzdálených metastáz mírně vyšší ($p = 0,005$ oproti RL, $p = 0,021$ proti KA).⁽⁶⁶⁾

Sledování je observací pacienta s pravidelným hodnocením dynamiky růstu ložiska a případně hodnocení výskytu vzdálených metastáz. Je potenciálně vhodné pro skupinu pacientů s malou renální lézí, kteří splňují podobná kritéria jako pro TA metody, nebo pro ty, kteří si jinou metodu léčby nepřejí. Při metaanalýze bylo prokázáno, že pětileté nádorově specifické přežití je 99 % pro aktivní intervenci a 100 % pro sledování ($p = 0,3$), zatímco pětileté celkové přežití je 98 % pro aktivní řešení oproti 75 % u sledování ($p = 0,06$).⁽⁶⁹⁾

ZÁVĚR

Díky velkému množství zobrazovacích vyšetření je až 50 % nádorů ledviny zachyceno náhodně, typicky ve stadiu lokalizovaného onemocnění. Česká republika má celosvětově největší výskyt karcinomu ledviny. Nejsou-li přítomny kontraindikace ze strany pacienta nebo z pohledu rozsahu či uložení tumoru, je pro nádory velikosti do 4 cm (cT1a) doporučenou metodou léčby ledvinu/parenchym šetřící zachovný chirurgický výkon. Pro nádory o velikosti 4–7 cm (cT1b) je zachovný operační výkon možností v případě technické proveditelnosti a zachování dostatečného

množství funkčního parenchymu. Dlouhodobé onkologické výsledky resekce ledviny jsou při respektování indikací a kontraindikací srovnatelné s nefrektomií. Ve srovnání s nefrektomií má resekce ledviny menší dlouhodobé riziko přidružených onemocnění, která mohou souviset s rozvojem či zhoršením renální insuficience, především nižší riziko kardiovaskulárních příhod. Alternativou chirurgického zachovného výkonu u osob s množstvím limitujících přidružených onemocnění nebo ve vysokém věku jsou tepelné ablační metody, jako jsou kryoablace a radiofrekvenční ablace, které mají v krátkodobém a střednědobém horizontu nádorově specifické přežití s resekci ledviny při nižším celkovém přežití.

Práce byla podpořena projektem MZ ČR – RVO VFN64165.

Prohlášení: autor v souvislosti s tématem práce nemá střet zájmů.

Literatura

1. LJUNGBERG, B., BENSALAH, K., BEX, A., et al. *EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2016 update*. European Association of Urology, 2016.
2. DUŠEK, L., MUŽÍK, J., KUBÁSEK, M., et al. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]*. <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007]
3. KABARIA, R., KLAASSEN, Z., TERRIS, MK. *Renal cell carcinoma: links and risks*. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2016, 9, p. 45–52.
4. CHOUËIRI, TK., JEY., CHO, E. *Analgesic use and the risk of kidney cancer: a meta-analysis of epidemiologic studies*. *Int J Cancer*, 2014, 134, p. 384–96.
5. MARIUSDOTTIR, E., INGIMARSSON, J. P., JONSSON, E., et al. *Occupation as a risk factor for renal cell cancer: a nationwide, prospective epidemiological study*. *Scand J Urol*, 2016, 50, p. 181–185.
6. FAJKOVIC, H., SHARIAT, S. F., KLATTE, T., et al. *Impact of smoking status on survival after cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma*. *World J Urol*, 2016, 34, p. 1411–1419.
7. CLAGUE, J., LIN, J., CASSIDY, A., et al. *Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009, 18, p. 801–807.
8. STRATTON, KL., ALANEE, S., GLOGOWSKI, EA., et al. *Outcome of genetic evaluation of patients with kidney cancer referred for suspected hereditary cancer syndromes*. *Urol Oncol*, 2016, 34, č. 5, p. 238.e1–7.
9. SRIGLEY, JR., DELAHUNT, B., EBLE, JN., et al. *The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia*. *Am J Surg Pathol*, 2013, 37, p. 1469–1489.
10. MOREIRA, DM., GERSHMAN, B., LOHSE, CM., et al. *Paraneoplastic syndromes are associated with adverse prognosis among patients with renal cell carcinoma undergoing nephrectomy*. *World J Urol*, 2016, 34, p. 1465–1472.
11. RICHARD, PO., JEWETT, MA., BHATT, JR., et al. *Renal Tumor Biopsy for Small Renal Masses: A Single-center 13-year Experience*. *Eur Urol*, 2015, 68, p. 1007–1013.
12. ZISMAN, A., PANTUCK, AJ., DOREY, F., et al. *Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system*. *J Clin Oncol*, 2001, 19, č. 6, p. 1649–1657.
13. FICARRA, V., NOVARA, G., GALFANO, A., et al. *The „Stage, Size, Grade and Necrosis“ score is more accurate than the University of California Los Angeles Integrated Staging System for predicting cancer-specific survival in patients with clear cell renal cell carcinoma*. *BJU Int*, 2009, 103, p. 165–170.
14. KARAKIEWICZ, PI., SUARDI, N., CAPITANIO, U., et al. *A preoperative prognostic model for patients treated with nephrectomy for renal cell carcinoma*. *Eur Urol*, 2009, 55, p. 287–295.
15. WARREN, KS., MCFARLANE, J. *The Bosniak classification of renal cystic masses*. *BJU Int*, 2005, 95, p. 939–942.
16. JANÍK, V., ŠKRABALOVÁ, D., GÜRLICH, R., et al. *Ireverzibilní elektroporace: lokální, non-termální, ablační léčba maligních nádorů*. *Cas Lek Cesk*, 2013, 152, s. 67–75.
17. WENDLER, JJ., RICKE, J., PECH, M., et al. *First Delayed Resection Findings After Irreversible Electroporation (IRE) of Human Localised Renal Cell Carcinoma (RCC) in the IRENE Pilot Phase 2a Trial*. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2016, 39, p. 239–250.
18. PIERORAZIO, PM., JOHNSON, MH., BALL, MW., et al. *Five-year analysis of a multi-institutional prospective clinical trial of delayed intervention and surveillance for small renal masses: the DISSRM registry*. *Eur Urol*, 2015, 68, p. 408–415.
19. SUN, M., BECKER, A., TIAN, Z., et al. *Management of localized kidney cancer: calculating cancer-specific mortality and competing risks of death for surgery and nonsurgical management*. *Eur Urol*, 2014, 65, p. 235–241.
20. SUTHERLAND, SE., RESNICK, MI., MACLENNAN, GT., et al. *Does the size of the surgical margin in partial nephrectomy for renal cell cancer really matter?* *J Urol*, 2002, 167, p. 61–64.

21. ANTIC, T., TAXY, JB. *Partial nephrectomy for renal tumors: lack of correlation between margin status and local recurrence.* Am J Clin Pathol, 2015, 143, p. 645–651.
22. VAN POPPEL, H., DA POZZO, L., ALBRECHT, W., et al. *A prospective, randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma.* Eur Urol, 2011, 59, p. 543–552.
23. HUANG, WC., ELKIN, EB., LEVEY, AS., et al. *Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors – is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes?* J Urol, 2009, 181, p. 55–61; discussion 61–62.
24. BJURLIN, MA., WALTER, D., TAKSLER, GB., et al. *National trends in the utilization of partial nephrectomy before and after the establishment of AUA guidelines for the management of renal masses.* Urology, 2013, 82, č. 6, p. 1283–1289.
25. HORA, M., ERET, V., STRANSKY, P., et al. *Laparoskopická resekcje tumorů ledviny.* Czech urology, 2015, 19, č. 2, s. 103–105.
26. BROUL, M., SCHRAML, J., BOČAN, M., et al. *Resekce tumorů ledvin pomocí systému da Vinci S HD. Naše první zkušenosti.* Endoskopie, 2011, 20, s. 86–88.
27. STRÁNSKÝ, P., HORA, M., HRBÁČEK, J., et al. *Ischemie ledviny při resekcích ledvin a možnosti jejího ovlivnění.* Czech urology, 2015, 19, s. 118–130.
28. SUN, M., TRINH, QD., BIANCHI, M., et al. *A non-cancer-related survival benefit is associated with partial nephrectomy.* Eur Urol, 2012, 61, s. 725–731.
29. CAPITANIO, U., TERRONE, C., ANTONELLI, A., et al. *Nephron-sparing techniques independently decrease the risk of cardiovascular events relative to radical nephrectomy in patients with a T1a-T1b renal mass and normal preoperative renal function.* Eur Urol, 2015, 67, s. 683–689.
30. LARCHER, A., CAPITANIO, U., TERRONE, C., et al. *Elective Nephron Sparing Surgery Decreases Other-Causes Mortality Relative to Radical Nephrectomy Only in Specific Subgroups of Patients with Renal Cell Carcinoma: Impact of Nephron Sparing Surgery on Non-Cancer Mortality.* J Urol, 2016, 196, p. 1008–1013.
31. SHUCH, B., HANLEY, J., LAI, J., et al. *Overall survival advantage with partial nephrectomy: a bias of observational data?* Cancer, 2013, 119, p. 2981–2989.
32. LONG, JA., LEE, B., EYRAUD, R., et al. *Robotic partial nephrectomy: imperative vs elective indications.* Urology, 2012, 80, p. 833–837.
33. DESANTIS, D., LAVALLEE, LT., WITIUK, K., et al. *The association between renal tumour scoring system components and complications of partial nephrectomy.* Can Urol Assoc J, 2015, 9, p. 39–45.
34. WATTS, KL., GHOSH, P., STEIN, S., et al. *Predictive Value of Nephrometry Score Constituents on Peri-Operative Outcomes and Individual Renal Function in Patients Undergoing Minimally Invasive Partial Nephrectomy.* Urology, 2016, pii: S0090-4295(16)30003-6.
35. HAKKY, T. S., BAUMGARTEN, A. S., ALLEN, B., et al. *Zonal NePhRO scoring system: a superior renal tumor complexity classification model.* Clin Genitourin Cancer, 2014, 12, p. e13–18.
36. TOBERT, CM., SHOEMAKER, A., KAHNOSKI, RJ., et al. *Critical appraisal of first-generation renal tumor complexity scoring systems: Creation of a second-generation model of tumor complexity.* Urol Oncol, 2015, 33, p. 167.e1–6.
37. SIMMONS, MN., HILLYER, SP., LEE, BH., et al. *Diameter-axial-polar nephrometry: integration and optimization of R.E.N.A.L. and centrality index scoring systems.* J Urol, 2012, 188, p. 384–390.
38. BENADIBA, S., VERIN, AL., PIGNOT, G., et al. *Are urologists and radiologists equally effective in determining the RENAL Nephrometry score?* Ann Surg Oncol, 2015, 22, p. 1618–1624.
39. KUTIKOV, A., AUZZO, RG. *The R.E.N.A.L. Nephrometry Score: A Comprehensive Standardized System for Quantitating Renal Tumor Size, Location and Depth.* J Urol, 2009, 182, p. 844–853.
40. FICARRA, V., NOVARA, G., SECCO, S., et al. *Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery.* Eur Urol, 2009, 56, p. 786–793.
41. SIMMONS, MN., CHING, CB., SAMPLASKI, MK., et al. *Kidney tumor location measurement using the C index method.* J Urol, 2010, 183, p. 1708–1713.
42. NISEN, H., RUUTU, M., GLUCKER, E., et al. *Renal tumour invasion index as a novel anatomical classification predicting urological complications after partial nephrectomy.* Scand J Urol, 2014, 48, p. 41–51.
43. LESLIE, S., GILL, IS., DE CASTRO ABREU, AL., et al. *Renal tumor contact surface area: a novel parameter for predicting complexity and outcomes of partial nephrectomy.* Eur Urol, 2014, 66, p. 884–893.
44. TOMASZEWSKI, J. J., CUNG, B., SMALDONE, M. C., et al. *Renal pelvic anatomy is associated with incidence, grade, and need for intervention for urine leak following partial nephrectomy.* Eur Urol, 2014, 66, p. 949–955.
45. SHIN, TY., KOMNINOS, C., KIM, DW., et al. *A novel mathematical model to predict the severity of postoperative functional reduction before partial nephrectomy: the importance of calculating resected and ischemic volume.* J Urol, 2015, 193, s. 423–429.
46. TANNUS, M., GOLDMAN, SM., ANDREONI, C. *Practical and intuitive surgical approach renal ranking to predict outcomes in the management of renal tumors: a novel score tool.* J Endourol, 2014, 28, p. 487–492.
47. SPALIVIERO, M., POON, BY., KARLO, CA., et al. *An Arterial Based Complexity (ABC) Scoring System to Assess the Morbidity Profile of Partial Nephrectomy.* Eur Urol, 2016, 69, p. 72–79.
48. ROSCIGNO, M., CERESOLI, F., NASPRO, R., et al. *Predictive accuracy of nephrometric scores can be improved by adding clinical patient characteristics: a novel algorithm combining anatomic tumour complexity, body mass index, and Charlson comorbidity index to depict perioperative complications after nephron-sparing surgery.* Eur Urol, 2014, 65, p. 259–262.
49. ZHOU, L., GUO, J., WANG, H., et al. *The Zhongshan score: a novel and simple anatomic classification system to predict perioperative outcomes of nephron-sparing surgery.* Medicine (Baltimore), 2015, 94, p. e506.
50. ZHOU, L., CAO, Y., BIAN, T., et al. *Number of Renal Columns Invaded by Tumor: A Novel Parameter for Predicting Complexity and Outcomes of Off-Clamp Open Partial Nephrectomy.* J Am Coll Surg, 2015, 221, p. 539–49.e1.
51. DAVIDIUK, AJ., PARKER, AS., THOMAS, CS., et al. *Mayo adhesive probability score: an accurate image-based scoring system to predict adherent perinephric fat in partial nephrectomy.* Eur Urol, 2014, 66, č. 6, s. 1165–1171.
52. KOMAI, Y., SUGIMOTO, M., GOTOHDA, N., et al. *Patient-specific 3-dimensional Printed Kidney Designed for „4D” Surgical Navigation: A Novel Aid to Facilitate Minimally Invasive Off-clamp Partial Nephrectomy in Complex Tumor Cases.* Urology, 2016, 91, p. 226–333.
53. KIM, DK., KIM, LH., RAHEEM, AA., et al. *Comparison of Trifecta and Pentafecta Outcomes between T1a and T1b Renal Masses Following Robot-Assisted Partial Nephrectomy (RAPN) with Minimum One Year Follow Up: Can RAPN for T1b Renal Masses Be Feasible?* PLoS One, 2016, 11, p. e0151738.
54. MIR, MC., PAVAN, N., PAREKH, DJ. *Current Paradigm for Ischemia in Kidney Surgery.* J Urol, 2016, 195, č. 6, s. 1655–1663.
55. MIR, MC., ERCOLE, C., TAKAGI, T., et al. *Decline in renal function after partial nephrectomy: etiology and prevention.* J Urol, 2015, 193, č. 6, s. 1889–1898.
56. KOMNINOS, C., SHIN, TY., TULIAO, P., et al. *Renal function is the same 6 months after robot-assisted partial nephrectomy regardless of clamp technique: analysis of outcomes for off-clamp, selective arterial clamp and main artery clamp techniques, with a minimum follow-up of 1 year.* BJU Int, 2015, 115, p. 921–928.
57. NGUYEN, MM., GILL, IS. *Halving ischemia time during laparoscopic partial nephrectomy.* J Urol, 2008, 179, p. 627–632; discussion 632.
58. BOROFISKY, MS., GILL, IS., HEMAL, AK., et al. *Near-infrared fluorescence imaging to facilitate super-selective arterial clamping during zero-ischaemia robotic partial nephrectomy.* BJU Int, 2013, 111, p. 604–610.
59. LONGO, N., MINERVINI, A., ANTONELLI, A., et al. *Simple enucleation versus standard partial nephrectomy for clinical T1 renal masses: perioperative outcomes based on a matched-pair comparison of 396 patients (RECORD project).* Eur J Surg Oncol, 2014, 40, 6, p. 762–768.
60. MASSON-LECOMTE, A., YATES, DR., HUPERTAN, V., et al. *A prospective comparison of the pathologic and surgical outcomes obtained after elective treatment of renal cell carcinoma by open or robot-assisted partial nephrectomy.* Urol Oncol, 2013, 31, p. 924–929.
61. CHOI, JE., YOU, JH., KIM, DK., et al. *Comparison of perioperative outcomes between robotic and laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis.* Eur Urol, 2015, 67, p. 891–901.
62. KOMNINOS, C., SHIN, TY., TULIAO, P., et al. *R-LESS partial nephrectomy trifecta outcome is inferior to multiport robotic partial nephrectomy: comparative analysis.* Eur Urol, 2014, 66, p. 512–517.
63. BUFFI, N., LISTA, G., LARCHER, A., et al. *Margin, ischemia, and complications (MIC) score in partial nephrectomy: a new system for evaluating achievement of optimal outcomes in nephron-sparing surgery.* Eur Urol, 2012, 62, p. 617–618.
64. KHALIFEH, A., AUTORINO, R., HILLYER, SP., et al. *Comparative outcomes and assessment of trifecta in 500 robotic and laparoscopic partial nephrectomy cases: a single surgeon experience.* J Urol, 2013, 189, p. 1236–1242.
65. ZARGAR, H., ALLAF, ME., BHAYANI, S., et al. *Trifecta and optimal perioperative outcomes of robotic and laparoscopic partial nephrectomy in surgical treatment of small renal masses: a multi-institutional study.* BJU Int, 2015, 116, p. 407–414.
66. THOMPSON, RH., ATWELL, T., SCHMIT, G., et al. *Comparison of partial nephrectomy and percutaneous ablation for cT1 renal masses.* Eur Urol, 2015, 67, s. 252–259.
67. VARKARAKIS, IM., ALLAF, ME., INAGAKI, T., et al. *Percutaneous radio frequency ablation of renal masses: results at a 2-year mean followup.* J Urol, 2005, 174, p. 456–460; discussion p. 460.
68. WENDLER, JJ., FRIEBE, B., BAUMUNK, D., et al. *Focal therapy for small renal masses: Observation, ablation or surgery.* Urolog A, 2016, 55, p. 594–606.
69. PIERORAZIO, PM., JOHNSON, MH., PATEL, HD., et al. *Management of Renal Masses and Localized Renal Cancer: Systematic Review and Meta-analysis.* J Urol, 2016, 196, p. 988–989.

e-mail: petr.macek@vfn.cz

Předplatte si POSTGRADUÁLNÍ MEDICÍNU

a získejte

odborné knihy v celkové hodnotě 1331 Kč jako dárek

**Potravinová
alergie
a intolerance**

Fuchs Martin



Urgentní příjem

– druhé, přepracované
a doplněné vydání

Polák Martin



Cena ročního předplatného je 749 Kč

Tato nabídka platí jen do 22. 1. 2017

knihy.cz

více informací na



**Předplatte
si bezpečně e-mailem**

na e-mailovou schránku
mladafronta@predplatne.cz, uveďte
své **jméno** a **doručovací adresu**.
Do předmětu napište kód **PM 0616**
Předplatit si můžete také **on-line**
na našich stránkách **www.mf.cz**



**Volejte zdarma
800 248 248**

Jednoduše zavolejte
své osobní údaje
a info o požadovaném
předplatném a periodiku.
Uveďte kód **PM 0616**



**Pošlete SMS
na číslo 900 09 06**

ve tvaru **PM ABO jméno, příjmení, adresa,
lekarska specializace** předplatitele.
Cena SMS je 6 Kč včetně DPH. Službu
provazuje goNET s. r. o. Technicky
zajišťuje MobilBonus s. r. o. Help line
777 717 535, po-pá 9.00-17.00

Tato akce je určena pouze pro nové předplatitele a platí do vyčerpání zásob. V případě vyčerpání zásob si vydavatel vyhrazuje právo na zastání náhradního dárku. Dárky jsou rozesílány do 6 týdnů od obdržení platby za předplatné. Předplatitel svojí objednávkou odborného titulu potvrzuje, že je lékař/odborný pracovník ve zdravotnictví. Předplatitel bere na vědomí, že předplatné s dárkem nebo slevou nelze po dobu jednoho roku ode dne provedení objednávky vypovědět. Předplatitel dále bere na vědomí, že předplatné se automaticky prodlužuje na další období v délce jednoho roku, pokud předplatitel svým písemným oznámením adresovaným společnosti Mladá fronta a. s. nesdělí, že trvá na jeho ukončení. Svojí objednávkou předplatitel potvrzuje, že s těmito dodacími podmínkami souhlasí a zavazuje se jimi řídit. Svojí objednávkou dále předplatitel souhlas se zařazením všech jím vyplněných osobních údajů (dále jen údaje) do databáze společnosti Mladá fronta a. s., se sídlem Mezi Vodami 1952/9, Praha 4, jakožto správce, a s jejich následným zpracováním pro účely nabízení výrobků a služeb a pro účely zaslání obchodních sdělení prostřednictvím elektronických a tištěných prostředků dle zákona č. 480/2004 Sb., o některých službách informační společnosti, a to na dobu neurčitou, tj. do odvolání souhlasu. Předplatitel rovněž uděluje souhlas k tomu, aby poskytnuté osobní údaje byly zpracovány i prostřednictvím třetích osob pověřených správcem. Bere na vědomí, že má práva dle § 11, 21 zák. č. 101/2000 Sb., o ochraně osobních údajů a o změně některých zákonů, tj. zejména že poskytnutí údajů je dobrovolné, že svůj souhlas může bezplatně kdykoli na adrese správce odvolat, že má právo přístupu k osobním údajům a právo na opravu těchto osobních údajů, blokování nesprávných osobních údajů, jejich likvidaci atd. V případě pochybností o dodržování práv správcem se může na správce obrátit a případně se s ním podepsaným může obrátit i přímo na Úřad pro ochranu osobních údajů. Více informací a všeobecné dodací podmínky naleznete na **www.mf.cz**

Chirurgická léčba nádorů penisu

MUDr. Michal Pešl

Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Urologická klinika

SOUHRN

Nádory penisu jsou onemocněním, které má v Evropě velmi nízkou incidenci. Je proto vhodné, aby tito pacienti byli léčeni a sledováni na vybraných pracovištích, kde má personál s tímto onemocněním zkušenosti. V práci je prezentována nová histopatologická klasifikace pre-maligních lézí, která usnadňuje a zpřesňuje indikace k operační léčbě. V článku dále předkládají autoři přehled zavedených metod chirurgické léčby nádorů penisu jak ve smyslu ošetření primárního nádoru, tak managementu uzlinového postižení. Pozornost je také věnována moderním, orgán šetřícím chirurgickým metodám.

KLÍČOVÁ SLOVA

nádory penisu • penilní intraepiteliální neoplazie • spinocelulární karcinom • glandektomie • parciální amputace • totální amputace

SUMMARY

Pesl, M. Surgical treatment of penile cancer

Penile cancer is a disease with a very low incidence in Europe. It is thus appropriate for these patients to be treated and monitored at selected workplaces, where the staff has experience with this disease. The paper presents a new histopathological classification of pre-malignant lesions, which simplifies indications for surgical treatment and makes them more precise. The paper also presents established methods of surgical treatment of penile cancer, both in terms of treating the primary tumour and managing ganglion disturbances. Modern, organ-saving surgical methods are presented as well.

KEY WORDS

penile cancer • penile intraepithelial neoplasia • spinocellular carcinoma • glandectomy • partial amputation • total amputation

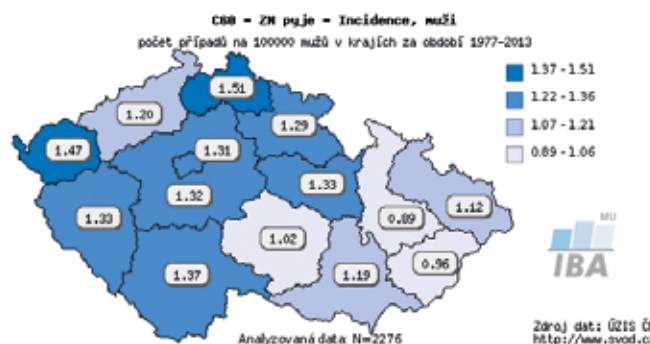
Karcinom penisu je malignita postihující většinou muže vyššího věku, s maximem výskytu v osmé dekádě života,⁽¹⁾ i když v praxi se v poslední době stále častěji setkáváme s pacienty podstatně mladšími. V jedné starší studii byla zhruba pětina pacientů mladších 40 let a 7 % dokonce mladších 30 let věku.⁽²⁾ Výskyt tohoto onemocnění v dětském věku je zcela raritní, v literatuře se setkáváme pouze s kazuistickými sděleními.^(3, 4) Incidence v České republice v posledních desetiletích velmi pomalu stoupá. Za posledních 20 let se pohybuje v rozmezí 0,8-1,2/100 000 mužů.⁽⁵⁾ Tato míra výskytu je srovnatelná se statistikami z ostatních evropských zemí a s daty z USA. Významné rozdíly v incidenci souvisí s etnikem (např. u Hispánců žijících v Severní Americe je incidence oproti tamní bělošské populaci dvojnásobná). Dále panují velké rozdíly mezi různými geografickými oblastmi.



Obr. 1 Časový vývoj hrubé incidence a mortality karcinomu penisu v České republice v letech 1977–2013



Obr. 2 Věková struktura pacientů Graf zobrazuje aktuální věkovou strukturu pacientů s karcinomem penisu a zemřelých na tuto diagnózu. Věková struktura ukazuje % zastoupení věkových skupin mezi pacienty (resp. zemřelými).



Obr. 3 Regionální přehled (hrubá incidence) Mapa zobrazuje aktuální hrubou incidenci v jednotlivých krajích České republiky.

V Brazílii a Paraguaji se incidence pohybuje okolo 10/100 000 mužů, což představuje zhruba 17 % všech malignit, v Ugandě či v určitých oblastech jihovýchodní Asie je incidence ještě vyšší. Důležitým rizikovým faktorem je fimóza, proto u různých kulturních či náboženských skupin (např. židé) praktikujících

obřízky v raném dětství toto onemocnění téměř neexistuje. Provedení obřízky u dospělého však nemá protektivní účinek. Mortalita karcinomu penisu v ČR již delší dobu stagnuje kolem hodnoty 0,2/100 000 mužů.⁽⁵⁾ Karcinogenní vliv smegmatu nebyl prokázán žádnou kvalitní studií (Obr. 1, 2, 3).

PATOLOGICKÁ KLASIFIKACE A STAGING (TNM KLASIFIKACE)

Naprostá většina nádorů penisu patří do skupiny dlaždicobuněčných (skvamózních) karcinomů. Ostatní typy nádorů, jako např. maligní melanom (Obr. 4) nebo bazaliom (Obr. 5), jsou na penisu neobvyklým nálezem. Invazivní dlaždicobuněčné nádory jsou většinou předcházeny prekuzory těchto tumorů. Klasifikace premaligních lézí se v minulosti několikrát uprvovala a ani ta stávající z roku 2004 není ideální. Uváděny jsou zde termíny jako bowenoidní nemoc, bowenoidní papulóza, Queyratova erytroplazie a balanitis xerotica obliterans (nyní označovaná jako lichen sclerosus). Tyto termíny jsou matoucí a autoři současných urologických i patologických prací na dané téma nedoporučují jejich další používání, preferovaným označením je intraepiteliální neoplazie (PeIN). Existuje určitá analogie mezi intraepiteliálními neoplaziemi postihujícími vulvu (VIN) a PeIN, a lze proto očekávat, že nadcházející patologická

klasifikace intraepiteliálních neoplazií penisu bude vycházet z již zavedené klasifikace obdobných lézí na vulvě. V analogii s klasifikací VIN je PeIN dělen na obvyklý (lepší prognóza) a diferencovaný (horší prognóza) typ. První typ (obvyklý PeIN) má většinou vztah k infekci HPV, riziko progresu do invazivního karcinomu není vysoké a tato progresu většinou trvá mnoho let. Druhý (diferencovaný PeIN) typ přichází ve více než polovině případů s lichen sclerosus a ve většině případů progreduje do invazivního karcinomu v řádu několika málo let. Zde předkládáme tabulku s uvedenými rozdíly mezi oběma typy PeIN (Tab. 1).

Pro posouzení stupně nádorové invaze je v současnosti používaná poslední aktualizace TNM z r. 2009:

pTis - Carcinoma in situ

pTa - Neinvazivní verukózní karcinom

pT1 - Tumor invaduje subepiteliální pojivo

pT1a - bez lymfangiopatie, G1,2

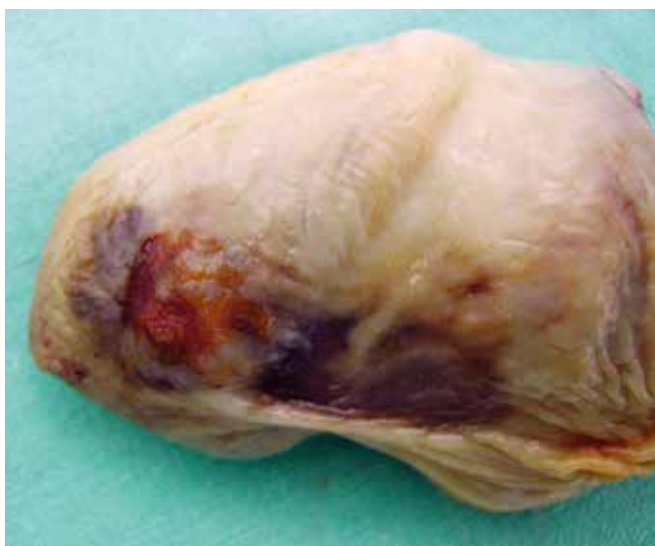
pT1b - lymfangioinvaze, G3, 4

pT2 - Tumor invaduje kavernózní/spongiózní těleso

pT3 - Tumor invaduje do uretry

pT4 - Tumor invaduje do přilehlých struktur

Vývoj klasifikace lokálního stagingu podle TNM systému uvádí Tab. 2.



Obr. 4 Melanom penisu (amputát)



Obr. 5 Bazaliom penisu

Tab. 1 Rozdíly mezi obvyklou a diferencovanou PeIN

	Obvyklá PeIN	Diferencovaná PeIN
synonymum	nediferencovaná PeIN	simplexní PeIN
věk	střední, vyšší	vyšší
vztah k HR-HPV	ano	ne
p16	pozitivní	negativní
vztah k lichen sclerosus	ne	více než 60 %
multifokalita, skip léze	ano	ne
riziko progresu v karcinom	30 %	většina
rychlost progresu v karcinom	mnoho let	1-3 roky
hodnocení patologem	snadné	obtížné

Převzato z: Michal, M., Hes, O., Kacerovská D., et al. Klasifikace intraepiteliálních neoplazií předcházejících dlaždicovému karcinomu penisu a jejich analogie s prekancerózami dlaždicových karcinomů vulvy. Ces Urol, 2014, 18, s. 94-100.

PeIN - intraepiteliální neoplazie

Tab. 2 Vývoj lokalizace lokálního stagingu

	1978	1987	2009
pTa	-	neinvasivní verukózní karcinom	neinvasivní verukózní karcinom
pT1	povrch./exofyt. do 2 cm	subepiteliální pojivo	subepiteliální pojivo
pT1a	-	-	bez lymfovaskulární invaze, G1,2
pT1b	-	-	lymfovaskulární invaze, G3,4
pT2	2–5 cm	spong./kavern. tělesa	spong./kavern. tělesa
pT3	nad 5 cm, uretra	uretra/prostata	uretra
pT4	okolní struktury	okolní struktury	okolní struktury

Do budoucna lze očekávat rozdělení kategorie T2 na T2a (invaze do spongiózního tělesa) a T2b (invaze do kavernózních těles). Tento předpoklad se opírá o práce zahraničních⁽⁶⁾ i tuzemských autorů,⁽⁷⁾ kteří opakovaně prokázali rozdílnou prognózu mezi oběma skupinami.

N0 – Nehmatné inguinální uzliny

N1 – Hmatná, pohyblivá inguinální uzlina jednostranně

N2 – Hmatné, pohyblivé inguinální uzliny mnohočetné nebo oboustranně

N3 – Fixované inguinální uzliny nebo pánevní lymfadenopatie

pN1 – Intranodální metastáza v jedné inguinální uzlině

pN2 – Metastázy v inguinálních uzlinách mnohočetné nebo oboustranně

pN3 – Extranodální šíření metastáz v inguinálních uzlinách nebo pánevní lymfadenopatie

M0 – Bez vzdálených metastáz

M1 – Vzdálené metastázy přítomny

Stupeň buněčné diferenciace:

G1 – Dobře diferencovaný karcinom

G2 – Středně diferencovaný karcinom

G3–4 – Špatně diferencovaný/ nediferencovaný karcinom

BIOPSIE

Pro histologické potvrzení diagnózy je nezbytná biopsie z patologického ložiska. Aby mohl patolog při histologickém vyšetření zhodnotit všechny požadované parametry, musí být biopsie dostatečně hluboká. Obvykle je prováděna před definitivním chirurgickým řešením, pouze u rozsáhlých nádorů, které neumožňují zachování orgánu ani v případě benigního nálezu, lze provést primární výkon bez předchozí biopsie. Diseminace nebo progresse nádorů v důsledku provedené hluboké biopsie nebyla prokázána.⁽⁸⁾ Na základě histologického vyšetření se hodnotí stupeň buněčné diferenciace, hloubka nádorové invaze a přítomnost angioinvaze. Léze penisu jsou posuzovány z hlediska velikosti, lokalizace, fixace a invaze do kavernózních těles.

Na našem pracovišti v rámci mezioborové spolupráce s patologií používáme standardizovaný histopatologický protokol:

- typ preparátu (biopsie, cirkumcize, excize, glandektomie, parciální amputace, totální amputace, emaskulinizace)
- diagnóza maligního nádoru
- velikost nádoru (mm)
- lokalizace nádoru (glans, předkožka, sulcus, tělo penisu)

- histologický podtyp (běžný typ, verukózní, bradavičnatý [wartý], papilární, bazaloidní, sarkomatózní, cuniculatum, pseudohyperplastický, adenoskvamózní, pseudoglandulární)
- stupeň buněčné diferenciace (G1, G2, G3, G4)
- lymfovaskulární invaze (ano, ne)
- hloubka nádorového růstu (mm)
- stupeň nádorové invaze (aktuální TNM klasifikace)
- chirurgické okraje (negativní (vzdálenost nádoru od okraje v mm), pozitivní, rozsah pozitivních okrajů, lokalizace pozitivních okrajů)
- přítomnost premaligních lézí (PeIN)

OPERAČNÍ LÉČBA

Při rozhodování o léčbě karcinomu penisu musíme mít na mysli v první řadě zásady onkologické bezpečnosti zvolené léčby. Při zachování onkologické bezpečnosti je však důležité respektovat i požadavek na co nejvyšší možnou kvalitu pacientova života. Současně musíme zvažovat další faktory, jako jsou věk, přidružená onemocnění a celkový zdravotní stav pacienta. Zvláště u mladších mužů by měla být snaha o zachování co největší části penisu. V případě parciální amputace dbáme na to, aby délka penisu umožňovala pacientovi mikci ve stoje a aby byla zachována možnost pohlavního styku. Před výkonem je nutné pacienta podrobně seznámit s typem a rozsahem plánovaného výkonu a předpokládaným anatomickým a funkčním výsledkem. Výhodné se ukazují podpůrná psychoterapie klinickým psychologem a spolupráce s partnerkou.

RESURFACING

Poprvé publikoval výsledky s použitím „resurfacing“ Depasquale v roce 2000. Soubor tvořili pacienti s lichen sclerosus (dříve označované jako balanitis xerotica obliterans).⁽⁹⁾ Metoda totálního resurfacingu (TGR) spočívá v postupném snesení epitelální a subepitelální tkáně z glans penis. Začíná se nasazením turniketu při kořeni penisu, vyznačením kvadrantů na glandu, postupuje se od zevního ústí k sulku. Nejobtížnější je preparace při zevním ústí, v sulku a oblasti frenula, kde epitelální tkáň těsně lne k hlouběji uloženým strukturám. Výsledkem je „obnažené“ spongiózní těleso glandu. Vždy je součástí výkonu i cirkumcize. Po uvolnění turniketu je možno bodově ošetřit významné zdroje krvácení ELCO nebo opichem. Glans se následně pokryje dermoepidermálním štěpem, nejčastěji odebraným ze stehna. Odběr může provádět plastický chirurg nebo urolog vyškolený v této technice. Štěp je fixován po okrajích a v celé ploše jednotlivými 5–0 vstřebatelnými stehy v rozestupu cca 5 mm. Nesporný přínos metody spočívá v lepší kvalitě života ve srovnání s více agresivními způsoby chirurgické léčby (např.

glandektomie). V souboru sedmi pacientů všichni uvedli srovnatelnou citlivost konce penisu oproti předoperačnímu stavu. Všechny sedm pacientů bylo do pěti měsíců od operace pohlavně aktivních, změna v délce penisu nebyla zaznamenána. Ve všech případech byly chirurgické okraje negativní, během sledování (medián follow-up 30 měsíců) nebyla zaznamenána lokální recidiva.⁽¹⁰⁾ V roce 2011 byla poprvé publikována práce hodnotící výsledky použití parciálního resurfacingu (PGR). K využití této metody doporučují autoři pouze pacienty, u kterých postižení povrchu glans penis premaligní lézí nedosahuje 50 %. Výhody metody vidí v ponechání části přirozeného povrchu žaluda, což má vliv na kosmetický efekt a na kvalitu pacientova života, především u sexuálně aktivních pacientů. Nevýhodou je poměrně vysoká frekvence pozitivních chirurgických okrajů (67 %).⁽¹¹⁾ Riziko lokální recidivy nepřesahuje 10 %.^(10, 11)

EXCIZE NÁDORU

Excizi nádoru s lemem zdravé tkáně je možno provést u malého povrchového nádoru bez invaze, který je lokalizovaný na glans penis. Excize by měla zasahovat bezpečně do zdravé tkáně. Vzdálenost nádoru od chirurgického okraje by z důvodu onkologické bezpečnosti měla být minimálně 3–4 mm. Lokální recidiva po tomto typu léčby se popisuje zhruba v 5 %, zatímco po radikálnější glandektomii je to pouze ve 2 % případů.⁽¹²⁾ Většina recidiv se projevuje v období do dvou let od primárního ošetření. Pokud je prováděno pravidelné sledování, je poměrně snadné detekovat recidivu onemocnění a provést následnou radikální léčbu.

KRYODESTRUKCE A TERAPIE LASEREM

Penilní intraepiteliální neoplazie může být léčena Nd:YAG laserem, CO₂, KTP laserem nebo kryodestrukci. Výhodou je zachování normální struktury a funkce penisu. Nevýhodou jsou obtížné hodnocení hloubky při destrukci tkáně, absence histologického vyšetření a nemožnost přesného hodnocení hloubky invaze nádoru.

MOHSOVA MIKROCHIRURGICKÁ EXCIZE

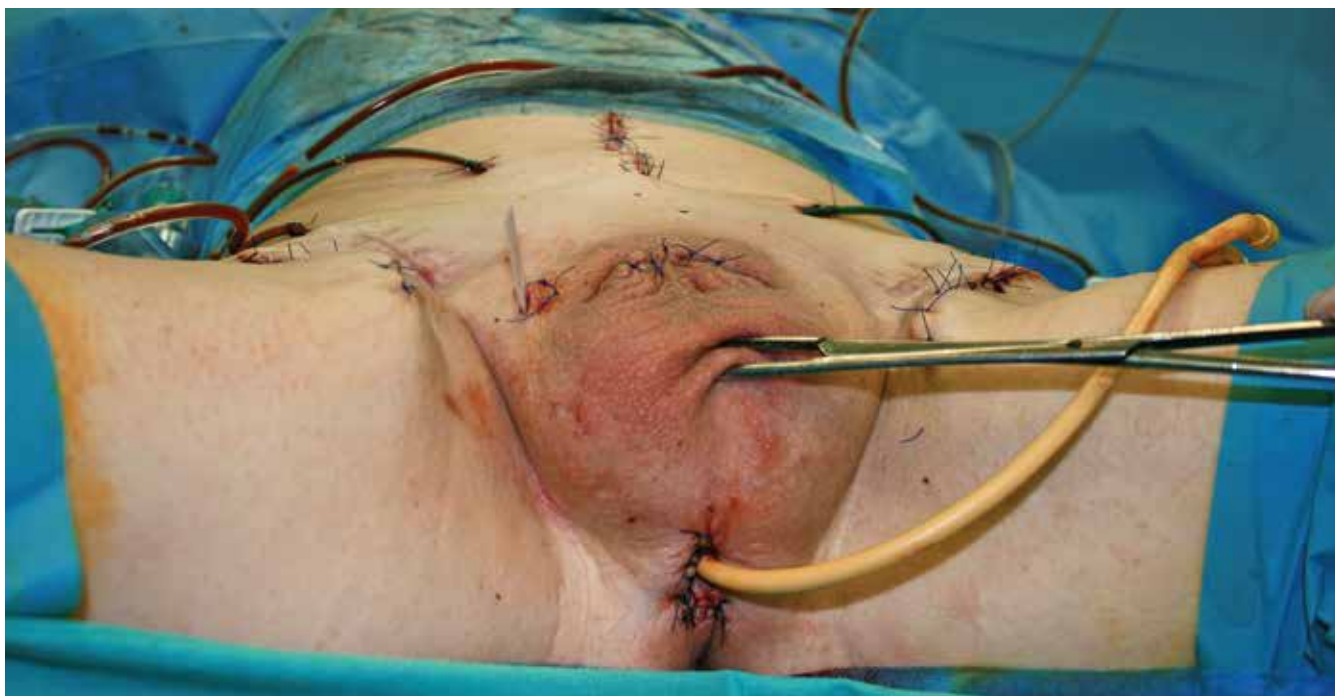
Princip metody spočívá v postupném odstraňování nádoru po vrstvách za současného peroperačního histologického vyšetřování odebrané tkáně. Tento způsob řešení umožňuje odstranění celého nádoru s maximálním šetřením zdravé tkáně a minimální ztrátou orgánu. Tato operační technika bývá uváděna mnohými autory, ale v praxi se příliš nerozšířila. V České republice tato terapie nedoznala širšího uplatnění.

GLANDEKTOMIE

Historie glandektomie v léčbě karcinomu penisu je poměrně krátká. Austoni et al. v roce 1996 navrhli glandektomii jako účinnou léčbu pro karcinom penisu lokalizovaného pouze na glans penis.⁽¹³⁾ Indikací jsou tumory, které nelze ošetřit méně radikálně (excize, cirkumcize, lokální ablace – laser, fotodynamická léčba, aplikace 5-FU či imiquimod). Tyto postupy jsou založeny na indikacích podle T kategorie. Ke glandektomii jsou určeny tumory T1b a T2 (bez postižení kavernózních těles). Další indikací jsou i rozsáhlé CIS, pTa a pT1a tumory. Součástí výkonu je cirkumcize, při preparaci je důležité udržet správnou vrstvu mezi glans a distálním koncem kavernózních těles. Distální konec uretry vyšíváme vstřebatelným materiálem na pahýlu penisu a vytváříme tak nové ústí močové trubice. Ke krytí defektu lze použít samotnou kůži penisu (jednodušší varianta, horší kosmetický efekt) nebo autotransplantovaný dermoepidermální štěp odebraný z přední strany stehna. Štěp je vhodné perforovat, aby se pod ním nevytvořil hematoma, a fixovat několika vstřebatelnými stehy k vrcholům corpora cavernosa. Na závěr operace zavádíme na 2–3 dny močový katétr (u kožních štěpů na 7–14 dní). Tuto operační techniku popsali poprvé v české literatuře Hora et al.⁽¹⁴⁾

PARCIÁLNÍ AMPUTACE PENISU

Poloha pacienta je na zádech, na kořen penisu se nasadí turniket. Na kůži penisu vedeme cirkulární řez cca 2 cm proximálně od léze. Po cirkulární incizi Buckovy fascie podvážeme



Obr. 6 Radikální amputace penisu



Obr. 7 Emaskulinizace

dorzální cévní svazek a vypreparujeme uretru. Je důležité, aby její pahýl přesahoval kavernózní tělesa asi o 1 cm. Tělesa přerušíme a prošíváme na distálním konci hemostatickými matracovými stehy. Šíře zdravé tkáně na preparátu se mimo jiné řídí i agresivitou tumoru. U nádorů G3 je třeba dodržet alespoň 10mm okraj, zatímco u lépe diferencovaných nádorů postačuje 5 mm. Uretru spatulizujeme podélně na ventrální straně a marsupializujeme ke kůži jednotlivými vstřebatelnými stehy. Výkon ukončujeme suturou kůže penisu. Bylo navrženo několik plastických operací, které mají za cíl alespoň částečnou rekonstrukci glandy z kosmetických důvodů. Na několik dní se zavádí Foleyův katétr.

Onkologické výsledky po parciální penektomii popisuje několik studií s heterogenními soubory pacientů. V osmi studiích (celkem 184 pacientů) s T1-T3 tumory penisu s dobou sledování 40-194 měsíců bylo specifické přežití 0-27 %, riziko lokální recidivy 4-50 % a pětileté celkové přežití se pohybovalo v rozmezí 59-89 %.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

LÉČBA LOKÁLNÍ RECIDIVY

Při vzniku lokální recidivy po některém typu záchového výkonu většinou přistupujeme k parciální, podle rozsahu nádorového ložiska event. k radikální amputaci penisu. Hlavními rizikovými faktory lokální recidivy jsou stupeň buněčné diferenciace, nádorové invaze a přítomnost lymfovaskulární invaze.

RADIKÁLNÍ AMPUTACE PENISU

Předoperační příprava je stejná jako před parciální amputací penisu, výkon je prováděn v litotomické poloze. Celkově podáváme profylakticky antibiotika. Z podélné incize v oblasti raphe perinei incidujeme podélně m. bulbocavernosus a vypreparu-

jeme uretru, kterou příčně přetneme a podélně spatulizujeme. Sliznici uretry a corpus spongiosum marsupializujeme ke kůži několika jednotlivými vstřebatelnými stehy, čímž je vytvořena perineální uretrotomie (Obr. 6). Pokračujeme cirkulární kožní incizí při kořeni penisu a uvolníme podkoží. Izolujeme a podvážíme cévy a provedeme discizi ligamentum suspensorium penis. Izolujeme jednotlivě obě crura kavernózních těles až do oblasti pod raménka kosti stydké. Kavernózní tělesa přerušíme příčně co nejhluběji a příčně prošíváme matracovými hemostatickými stehy. Následuje sutura podkoží a rekonstrukce vzniklého defektu suturou kůže jednotlivými stehy. Sutura kůže musí být bez napětí, abychom minimalizovali riziko kožní nekrózy a hojení per secundam.

Riziko lokální recidivy je popisováno nižší než po parciální amputaci.

EMASKULINIZACE

K tomuto typu výkonu přistupujeme většinou u lokálně velmi pokročilých nádorů (T4), kdy je často nutné v první době založit epicystostomii k zajištění derivace moči. Předoperační příprava je stejná jako u předchozích typů výkonů. Je třeba velmi důkladně dbát na předoperační koupele v antiseptických roztocích a dezinfekci oblasti zevního genitálu a jeho okolí. Operační poloha je litotomická. Výkon zahajujeme provedením perineální uretrotomie. Při kořeni skrota provedeme kožní řez tvaru obráceného U a připravíme kožní lalok. Následuje radikální amputace penisu, odstranění obou varlat a resekcí kůže skrota. Sutura kůže a podkoží provedeme jednotlivými stehy (Obr. 7). Dbáme na to, aby sutura nebyla pod tahem a nedošlo tak k ischemii a nekróze.

Tab. 3 Pravděpodobnost uzlinových metastáz ve vztahu ke vzrůstajícímu stupni nádorové invaze

Autor	Počet pac. (n)	Ta, T1	T2	T3	T4	G1	G2	G3
Ornellas et al.	350	18	46	64	50			
Horenblas et al.	102	14		52		29	46	82
Narayana et al.	117	10		56				
Solsona et al.	66	4				19	65	85
Lopes et al.	145	50	55	53	29	48	64	67
Ficarra et al.	175	11	20	64	64	9		

MOŽNOSTI RADIOTERAPIE

Alternativou k chirurgické léčbě tumorů do maximální velikosti 4 cm je radioterapie, většinou se kombinují brachy- a teleterapií. Tato léčba sice zachovává penis, ale má řadu nevýhod. Není možné přesné histologické vyšetření (absence chirurgických okrajů), lokální recidiva se objevuje až ve 45 %, až 40 % pacientů má chronickou radiační reakci včetně hluboké radiační nekrózy, která si nakonec stejně vynutí amputaci. Kožní změny výrazně ztěžují časnou diagnózu lokální recidivy.

MANAGEMENT UZLINOVÉHO POSTIŽENÍ

HISTORICKÉ POZNÁMKY

V průběhu 20. století bylo uveřejněno mnoho studií, které postupně modifikovaly názory na způsob metastazování nádorů penisu do regionálních uzlin. V první polovině století byla definitivně vyvrácena možnost „metastazování skokem“ u pánevních uzlin a cross-over u pánevních uzlin. Dalším po-

znamenkem je, že tak jako u jiných spinocelulárních karcinomů má i karcinom penisu tendenci k extenzivnímu lokoregionálnímu lymfatickému šíření před stadiem hematogenního rozsevu. V roce 1948 popsal Daseler koncept radikální lymfadenektomie, ze kterého vychází i současné provedení. Koncem 70. let minulého století publikoval své zásadní práce na téma sentinelové uzliny u karcinomu penisu Cabanas. Vycházel však pouze ze statických, anatomických poznatků. Sentinelovou uzlinu identifikoval na základě topografických vztahů. Tento model byl již opuštěn, především pro vysoké riziko nesprávně negativních výsledků metody. Koncem 80. let popsal Catalona modifikovanou ingvinální lymfadenektomii ve snaze snížit incidenci pooperační morbidity. Počátkem 90. let se změnil pohled na mapování lymfatické drenáže a na identifikaci sentinelové uzliny. V roce 1994 Horenblas poprvé uveřejnil metodu dynamické biopsie sentinelové uzliny (DSNB), která respektuje individuální odchylky v lymfatické drenáži penisu. Počátek 21. století je charakterizován snahou o miniinvazivní přístup



Obř. 8 Dynamická biopsie sentinelové uzliny. Sonda detekuje místo předpokládané lokalizace sentinelové uzliny s akumulovaným radioaktivním koloidem

v ošetření spádových uzlin. V roce 2002 představil Thompson endoskopickou subkutánní modifikovanou inguinální lymfadenektomii (ESMIL, VEIL) a v r. 2009 Josephson prezentoval výsledky s využitím roboticky asistované inguinální lymfadenektomie.

ANATOMICKÉ POZNÁMKY, PROGNÓZA UZLINOVÉHO POSTIŽENÍ

Regionální lymfatické uzliny se dělí na povrchové a hluboké tříselné uzliny. Toto hledisko je pouze anatomické, při fyzikálním vyšetření nemáme možnost tyto dvě skupiny palpací odlišit. Tradičně se inguinální uzliny dělí podle Daselera do pěti skupin (čtyři kvadranty a centrální zóna, která leží v oblasti safenofemorální junkce). Celkem je v této oblasti přítomno maximálně 25 lymfatických uzlin. Největší a nejvíce konstantně nalézanou uzlinou je známá Cloquetova (někdy nazývána jako Rosenmüllerova) uzlina, která označuje hranici mezi inguinálními a pánevními uzlinami. Je lokalizována na mediální straně femorální žíly. Mezi spádové uzliny dále řadíme pánevní uzliny především podél zevní a společné ilické žíly. Metastázami je nejčastěji postižen horní mediální kvadrant. Zhruba v 80 % případů vede lymfatická drenáž do obou třísel, pouze v pětině případů je drenáž jednostranná. U nádorů penisu se v klinické praxi využívá s výhodou koncept spádové, tzv. sentinelové uzliny. Ta je lokalizována pouze v horním mediálním kvadrantu nebo v centrální zóně.

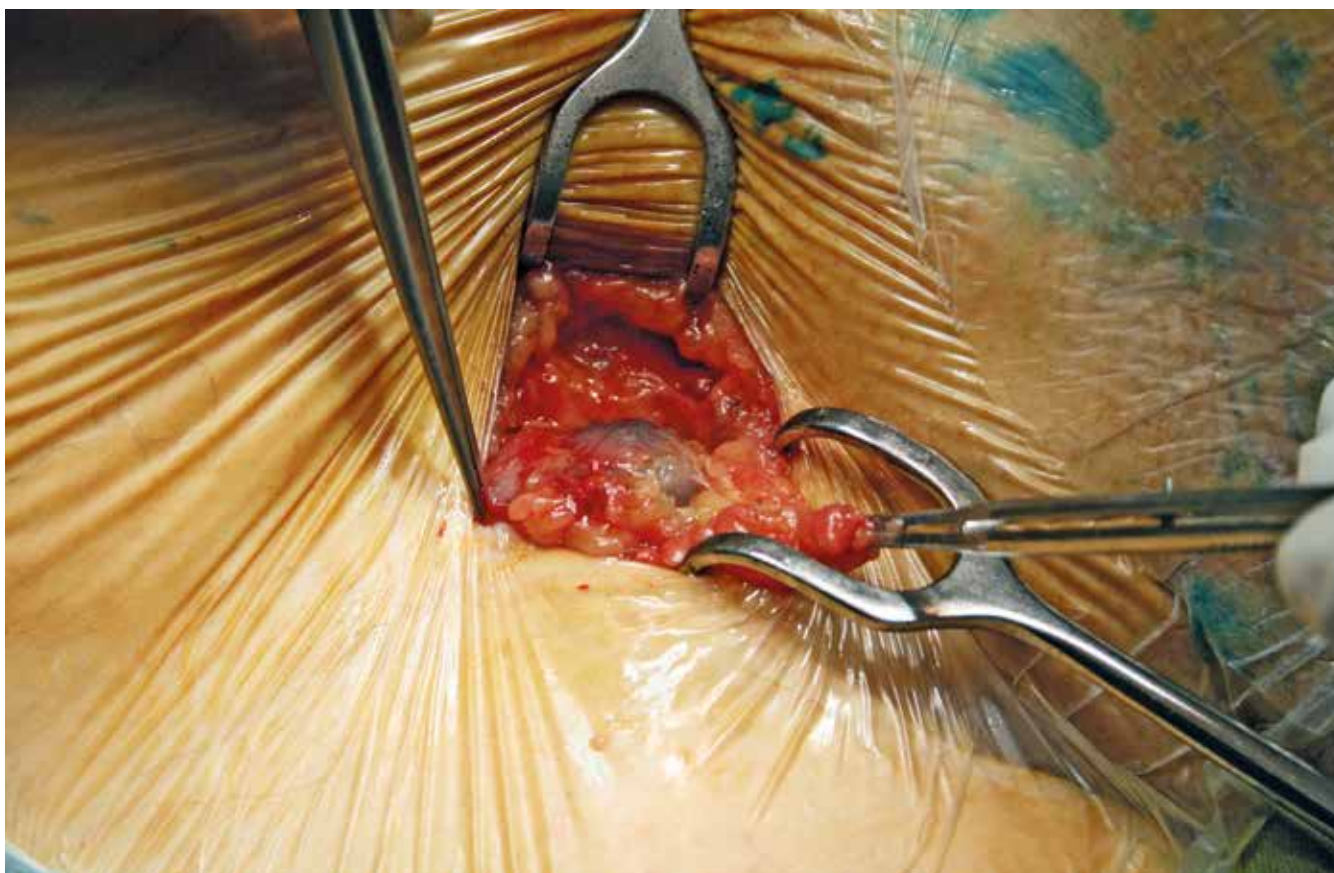
Riziko uzlinového postižení souvisí s několika prognostickými faktory. Tím hlavním je stupeň buněčné diferenciaci primárního nádoru. U grade 1 je riziko postižení 0–29 %, zatímco u nádorů G3 uvádí různí autoři riziko 33–50 %; existuje i několik prací, kde toto riziko přesahuje 80 %. Obdobně stoupá pravděpodobnost

uzlinových metastáz se vzrůstajícím stupněm nádorové invaze. U nádorů T_a a T₁ je toto riziko 4–50 %, u T₂ 20–55 % a u T_{3/4} až 64 % (Tab. 3).

Případné uzlinové postižení metastázami u pacientů s karcinomem penisu je nejdůležitějším prognostickým faktorem a adekvátní a rychlé řešení tohoto postižení je určujícím pro jejich další osud. Pětileté nádorově specifické přežití u pacientů bez uzlinových metastáz přesahuje 90 %, v případě metastáz klesá k 50 % (pN₁ – 75 %, pN₂ – 50 % a pN₃ – 17 %).

RADIKÁLNÍ INGUINÁLNÍ LYMFADENEKTOMIE

Rozsah lymfadenektomie zahrnuje odstranění lipolymfatické tkáně z oblasti, která je vymezena čtyřmi stranami: 1. spojnice mezi spina iliaca ant. superior a tuberculum pubicum, 2. svislice od spina iliaca ant. superior v délce 20 cm, 3. svislice od tuberculum pubicum v délce 15 cm a 4. spojnice mezi kaudálními okraji 2. a 3. hranice. Součástí lymfadenektomie může být resekce v. saphena magna a překrytí femorálních cév pomocí transponovaného m. sartorius k inguinálnímu ligamentu. Hlavním problémem tohoto výkonu je poměrně vysoká pooperační morbidita. Nejčastějšími komplikacemi jsou infekce v ráně, kožní dehiscence a nekrózy, lymfedém, lymfokéla, lymforea, hluboká žilní trombóza a další. Prevencí těchto komplikací je šetrná preparace s důsledným podvazováním aferentních lymfatických cév. Z důvodu absence svaloviny v jejich stěně není monopolární elektrokoagulace účinná, používáme bipolární elektrokoagulaci nebo LigaSure. Důležitá je i pooperační péče ve smyslu podávání LMWH, elastická bandáž DK, pravidelně podáváme profylakticky antibiotika. Ve snaze snížit pooperační morbiditu bylo navrženo několik chirurgických přístupů (svislé



Obr. 9 Dynamická biopsie sentinelové uzliny. Sentinelová uzlina vykazuje zvýšenou hodnotu radiace a je modře zbarvená patentní modří.

řezy, horizontální, skin-bridge technika), ale u žádného nebyl prokázán významný benefit oproti ostatním.

Další možností je Catalanou navržený koncept modifikované lymfadenektomie, při které se neodstraňují všechny čtyři Daselerovy kvadranty a je šetřena oblast laterálně od femorální tepny a kaudálně od fossa ovalis. Pouze v případě průkazu metastáz v odebraných uzlinách je doplněna standardní radikální lymfadenektomie.

V posledních letech máme možnost využití laparoskopického instrumentária, event. operačního robota k provedení lymfadenektomie. Princip operace zůstává stejný jako při otevřeném přístupu, odlišná je pouze technika preparace. Podle dosud prezentovaných výsledků na nevelkých souborech pacientů se zdá, že metoda vede k lepšímu povrchovému hojení, ale byla zaznamenána vyšší míra lymfokél.

DYNAMICKÁ BIOPSIE SENTINELOVÉ UZLINY (DSNB)

Riziko metastatického postižení spádových uzlin u pacientů s nehmotnými uzlinami závisí na základních klinicko-patologických prognostických faktorech (stupeň buněčné diferenciace a nádorové invaze) a pohybuje se zhruba okolo 20 %. To znamená, že pokud bychom provedli u všech pacientů s nehmotnými spádovými uzlinami radikální inguinální lymfadenektomii, přibližně 80 % z těchto pacientů by bylo vystaveno zbytečně riziku pooperačních komplikací. Z důvodu snížení frekvence těchto „nadbytečných“ výkonů a ke zpřesnění indikace inguinální lymfadenektomie byla vyvinuta metoda dynamické biopsie sentinelové uzliny. O zavedení do praxe, rozvoj a kritické zhodnocení této metody se zasloužil Horenblas.⁽¹⁸⁾

Před výkonem je peritumorózně aplikován radioaktivní koloid. V závislosti na velikosti použitých částic se využívá jednodenní nebo dvoudenní protokol. Se začátkem výkonu se pro kontrolu ještě k místu léze na penisu aplikuje patentní modř. Pomocí přenosného detektoru radioaktivity je vytipováno místo předpokládané sentinelové uzliny (Obr. 8). Z krátké incize v inguinální oblasti jsou exstirpovány uzliny, které vykazují radioaktivitu a v ideálním případě jsou zároveň zbarvené patentní modří (na každé straně se jedná o jednu až dvě uzliny) (Obr. 9). Tyto jsou následně histologicky vyšetřené. V případě negativního nálezu je pacient dále pouze dispenzarizován, při průkazu metastatického postižení následuje radikální lymfadenektomie. Metoda má zhruba 5% nesprávnou negativitu, která je ještě nižší při současném použití peroperačního ultrazvuku. Hlavní předností tohoto přístupu je minimální riziko pooperačních komplikací. Díky použití DSNB se velká část pacientů vyhne zbytečně radikální lymfadenektomii, která je zatížena vysokou mírou pooperační morbidit.

ZÁVĚR

Chystaná histopatologická klasifikace přináší nový pohled na premaligní léze penisu a umožní lépe diferencovat mezi pacienty vhodnými k okamžitému chirurgickému řešení a těmi, kteří mohou být pouze dispenzarizováni. Při řešení primárního

tumoru penisu zaznamenáváme v poslední době odklon od zbytečně agresivních a mutilujících výkonů, stále častěji jsou využívány techniky zachovávající orgán (resurfacing a glandektomie). V případě uzlinového postižení je nutné postupovat aktivně, včasný a adekvátní management uzlinového postižení má zásadní vliv na další osud pacienta. U pacientů v generalizovaném stadiu onemocnění zůstává prognóza velmi vážná i přes aplikaci různých kombinací moderních cytostatik. Je otázkou do budoucna, zda využití cílené léčby může těmto pacientům prognózu zásadně zlepšit. S nízkou incidencí karcinomu penisu souvisí potřeba centralizace péče. Je prokázáno, že soustředění těchto pacientů do specializovaných center významně zlepšuje jejich prognózu.

Práce byla podpořena grantem PRVOUK P27/LF1/1.

Prohlášení: autor v souvislosti s tématem práce nemá střet zájmů.

Literatura

1. PERSKY, I. *Epidemiology of cancer of the penis*. Recent Results Cancer Res, 1977, 60, p. 97–109.
2. DERRICK, FC., LYNCH, KM., KRETKOWSKI, RC., YARBROUGH, WJ. *Epidermoid carcinoma of the penis: Computer analysis of 78 cases*. J Urol, 1973, 110, p. 303–305.
3. KINI, MG. *Cancer of penis in a child, aged two years*. Indian Med Gaz, 1944, 79, p. 66–68.
4. NARASIMHARAO, KL., CHATTERJEE, H., VELIATH, AJ. *Penile carcinoma in the first decade of life*. Br J Urol, 1985, 57, p. 358.
5. **Národní onkologický registr**. Dostupné z: <http://ksrzis.cz/registry-pro-odborniky/narodni-zdravotni-registry/nor/nor.html>.
6. GRAAFLAND, NM., SUN, M., KARAKIEWICZ, PI., et al. *Validation of a novel tumor stage classification for prediction of cancer-specific mortality in patients with squamous cell carcinoma of the penis*. Eur Urol, 2011, Suppl, 10, p. 340.
7. CHOCHOLATÝ, M., et al. *Má význam rozdělení stadia T2 u karcinomu penisu podle invaze do spongiozního nebo kavernozního tělesa?* Ces Urol, 2014, 18(Suppl 1), p. 4.
8. EKSTROM, T., EDMYR, F. *Cancer of the penis: a clinical study of 229 cases*. Acta Chir Scand, 1958, 115, p. 25–29.
9. DEPASQUALE, I., PARK, AJ., BRACKA, A. *The treatment of balanitis xerotica obliterans*. BJU Int, 2000, 86, p. 459–465.
10. HADWAY, P., CORBISHLEY, CM., WATKIN, NA. *Total glans resurfacing for premalignant lesions of the penis: initial outcome data*. BJU, 2006, 98, p. 532–536.
11. SHABIR, M., MUNEER, A., KALSI, J., et al. *Glans resurfacing for the treatment of carcinoma in situ of the penis: Surgical technique and outcomes*. Eur Urol, 2011, 59, p. 142–147.
12. PHILIPPOU, P., et al. *Conservative surgery for squamous cell carcinoma of the penis: resection margins and long-term oncological control*. J Urol, 2012, 188, p. 803.
13. AUSTONI, E., FENICE, O., KARTALAS GOUMAS, Y., et al. *New trends in the surgical treatment of penile carcinoma*. Arch Ital Urol Androl, 1996, 68, p. 163–168.
14. HORA, M., PIZINGER, K., BURSA, V., et al. *Glanssektomie v léčbě karcinomu penisu*. Ces Urol, 2011, 15, p. 15–23.
15. PIVA, L., et al. *Therapeutic alternatives in the treatment of class T1NO squamous cell carcinoma of the penis: indications and limitations*. Arch Ital Urol Androl, 1996, 68, p. 157.
16. LI, J., et al. *Organ-sparing surgery for penile cancer: complications and outcomes*. Urology, 2011, 78, p. 1121.
17. SMITH, Y., et al. *Reconstructive surgery for invasive squamous carcinoma of the glans penis*. Eur Urol, 2007, 52, p. 1179.
18. HORENBLAS, S. *Lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. Part 1: diagnosis of lymph node metastasis*. BJU Int, 2001, 88, p. 467.

e-mail: pesl_m@hotmail.com

Diagnostika a léčba benigní hyperplazie prostaty

MUDr. Lucie Vávřová

Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Urologická klinika

SOUHRN

Benigní hyperplazie prostaty je nejčastější benigní onemocnění mužů, jehož prevalence a incidence s věkem stoupá. Charakterizuje ji zvětšení prostaty, které svými důsledky může významně ovlivnit kvalitu pacientova života. V posledních letech se klinicky benigní hyperplazie prostaty řadí mezi širší skupinu diagnóz označovaných jako LUTS (lower urinary tract symptoms). Pohled na problematiku a léčbu LUTS se řídí doporučenými postupy Evropské urologické společnosti. V posledních letech zaznamenala léčba tohoto onemocnění značný rozvoj od pouhého sledování přes farmakoterapii až po možnosti chirurgické.

KLÍČOVÁ SLOVA

LUTS • benigní hyperplazie prostaty • alfablokátory • inhibitory 5alfa-reduktázy • transuretrální resekce prostaty

SUMMARY

Vavřová, L. Diagnosis and treatment of benign prostatic hyperplasia
Benign prostatic hyperplasia is the most common benign disease in men, the prevalence and incidence of which increases with age. It is characterized by enlargement of the prostate. The consequences of the enlarged prostate may significantly affect the patient's quality of life. Recently, BHP has been clinically classified under a wider group of diagnoses called LUTS (Lower Urinary Tract Symptoms). The treatment of LUTS follows recommended procedures of the European Association of Urology. In recent years, the treatment of this disease is marked by a considerable development from merely examining the case through pharmacotherapy to surgical options.

KEY WORDS

LUTS • benign prostatic hyperplasia • α 1-blockers • 5 α -reductase inhibitors • transurethral resection of the prostate

ÚVOD

Benigní hyperplazie prostaty (BHP) je nejčastější benigní onemocnění mužů, jehož prevalence a incidence s věkem stoupá. Charakterizuje ji zvětšení prostaty, které svými důsledky může významně ovlivnit kvalitu pacientova života. Příčinami LUTS mohou být také hyperaktivní močový měchýř (overactive bladder, OAB), noční polyurie, detrusorová hypoaktivita, neurogení dysfunkce močového měchýře, infekce močového traktu, cizí tělesa, prostatitida, striktury močové trubice, nádory močového měchýře, distální ureterolitíáza a další.⁽¹⁾ Mezi symptomy dolních cest močových patří příznaky iritační a obstrukční.

Etiologie není přesně známa, připisuje se vlivu mužských pohlavních hormonů (androgenů), zejména testosteronu, který

je konvertován v prostatických buňkách prostřednictvím 5 α -reduktázy na „aktivní androgen“ dihydrotestosteron (DHT). DHT ovlivňuje fyziologický vývoj a pozdější morfologické změny prostaty. Dále se uplatňuje vliv estrogenů, indukujících aktivaci DHT receptorů v prostatickém stromatu a tím zvyšující se senzitivitu tkáně prostaty k DHT, a také řada růstových faktorů. U eunuchů nebo pacientů s deficitem 5 α -reduktázy se hyperplazie prostaty nevyskytuje.⁽²⁾

ETIOPATOGENEZE

V etiopatogenezi se uplatňuje hyperplazie přechodné zóny prostaty obklopující uretru, dochází ke kompresi ostatních laloků prostaty a vzniku tlaku uvnitř pouzdra. Prostata je orgán kuželovitého tvaru s bází přiléhající k hrdlu močového měchýře a s vrcholem naléhajícím na svalovinu pánevního dna, má adenomyomatózní strukturu. Základem histoanatomického dělení prostaty je McNealova zonální morfologie. Rozlišuje tři zóny – zónu periferní (PZ), centrální (CZ) a přechodnou (tranzitorní – TZ). Z tranzitorní zóny a periuretrálních žlázek vzniká BHP, karcinom vzniká především v zóně periferní, která je postupně utlačována a je součástí tzv. chirurgického pouzdra prostaty. Významný objem prostaty tvoří hladká svalovina. Aktivní tonus hladké svaloviny v prostatě je regulován adrenergním nervstvem, jeho stimulace zvyšuje dynamickou subvezikální obstrukci. Na snížení periferního odporu se významně podílí α -blokátory. Hyperplastické laloky se mohou vyklenovat do uretry ze stran a tím se uretra šterbinovitě zužuje, nebo zvětšený střední lalok zužuje uretru zespodu či vyčnívá do báze měchýře a při močení působí obstrukci ventilovým mechanismem.⁽³⁾ Důsledkem obstrukce je hypertrofie svaloviny močového měchýře s trabekulární přestavbou až vznikem pseudodivertiklů, narůstá intravezikální tlak s cílem udržení proudu moče. Postupně dochází k fibrotické degeneraci, částečné dekompenzaci a vzniká chronické močové reziduum, které je ideálním prostředím pro vznik cystolitíázy nebo rozvoj uroinfekce. Insuficience ureterálních ústí vede k refluxu moči při mikci, ureterohydronefróze s poškozením parenchymu ledvin a renální insuficiencí.

DIAGNOSTIKA

Symptomy, které pacienty přivedou k lékaři, označujeme širším pojmem LUTS. Mezi symptomy dolních cest močových patří příznaky obstrukční a iritační. Mezi příznaky obstrukční patří oslabení močového proudu, retardace startu mikce, pozvolné domočování až odkapávání (dribbling), přerušované močení, mikce na několikrát. Příznaky iritační zahrnují urgentní mikci, nykturie a polakisurie. Mohou být přítomny i symptomy jako strangurie, hematurie makroskopická i mikroskopická, paradoxní ischurie a akutní močová retence, kterou je nutné odlišit od anurie.⁽²⁾

K objektivizaci močových obtíží byla vypracována řada dotazníků. Světovou zdravotnickou organizací doporučený a nejpo-

Mezinárodní dotazník IPSS						
Jméno pacienta:						
nikdy	asi v jednom z pěti případů	méně než v polovině případů	v polovině případů	ve více než polovině případů	téměř vždy	
0	1	2	3	4	5	
Bodové ohodnocení:						
Kolikrát v noci vstáváte a chodíte močit?						
Močíte ve dne častěji než po dvou hodinách?						
Míváte opožděný a opožděný začátek močení?						
Míváte chabý proud?						
Musíte při močení tlačit?						
Močíte přerušovaně?						
Míváte pocit nedokonale vyprázdněného měchýře?						
součet:						
Kdybyste měl v budoucnu stejně potíže s močením jako nyní, jak byste se cítil?						
výborně	dobře	převážně dobře	střídavě	převážně špatně	špatně	nesnesitelně
0	1	2	3	4	5	6
<p>Výsledky skórování: 0 - 7 bodů: Výsledek IPSS nesvědčí pro prostatické potíže. V případě jakýchkoli obtíží nebo pochybností je doporučeno kontaktovat lékaře. Nemusí se jednat o BHP, může však jít jiné onemocnění prostaty, které je potřeba léčit. 8 - 15 bodů: Výsledek IPSS odpovídá počínajícím potížím s hypertrofií prostaty. Je nutné kontaktovat lékaře a domluvit se s ním na optimální léčbě BHP. 16 - 24 bodů: Výsledek IPSS odpovídá rozvinutým prostatickým potížím. Čím rychleji je zahájena léčba ve spolupráci s urologem, tím více lze oddálit nutnost chirurgického zákroku. 24 - 35 bodů: Výsledek IPSS svědčí pro vážné onemocnění prostaty, nejspíše těžkou BHP. Je nutné neprodleně kontaktovat lékaře a zahájit účinnou léčbu.</p>						

Obr. Dotazník IPSS, (International Prostate Symptom Score)

užívanější je dotazník IPSS (International Prostate Symptom Score, Obr. 1). Slouží ke zhodnocení závažnosti onemocnění nebo monitorování léčby.

Anamnéza se zaměřuje na předchozí operační výkony, zejména v malé pánvi, úrazy nebo medikaci ovlivňující funkci dolních močových cest. Diferenciálnědiagnosticky je nutné odlišit infekci, nádorová onemocnění urotraktu nebo okolních orgánů, striktury močové trubice, cizí tělesa, cystolitiázu a neurologická onemocnění.

Fyzikální vyšetření zahrnuje vyšetření břicha, genitálu a per rectum. Vyšetření per rectum je základním vyšetřením u pacientů s BHP a vyžaduje značné zkušenosti, kromě prostaty by se měl posoudit celkový stav konečníku na dosah prstu k možnému odlišení dalších patologií. Prostata je normálně nezvětšená, velikosti kaštanu (3x 2x 2 cm), hladká, elastická, ohraničená, nebolestivá a sliznice rekta volně posunlivá.

Laboratorní vyšetření krve a moči. Nejdůležitější je vyšetření hodnoty kreatininu v séru a hladiny PSA (prostatický specifický antigen). PSA je serinová proteináza produkována prostatickými buňkami, její hodnota v séru stoupá s hmotností prostaty, při karcinomu, při zánětlivých procesech nebo po vyšetření per rectum. K odlišení od karcinomu se používá poměr volného a vázaného PSA. Provádí se vyšetření hladiny kreatininu v séru k vyloučení obstrukční uropatie

a chemické vyšetření moči a močového sedimentu, kde mohou být přítomny erytrocyty, leukocyty a bakterie. V indikovaných případech lze provést cytologii moči, zejména u pacientů kuřáků nebo při hematurii k vyloučení koincidence tumoru močového měchýře.

Ultrasonografie je nedílnou součástí vyšetření, které provádí urolog. Transabdominální sonografie umožňuje posoudit močový měchýř (velikost náplně, sílu stěny, patologickou echogenicitu, cystolitiázu, cizí tělesa, postmikční reziduum), prostatu (velikost, hmotnost a tvar) a ledviny (méstnání, konturu ledvin, patologickou expanzi, litiázu). V indikovaných případech lze doplnit transrektální ultrasonografií (TRUS) poskytující přesnější obraz o morfologii prostaty. TRUS se provádí v poloze na boku (nebo na zádech) v lokálním znecitlivění gelem a provádí se speciální sondou s vysokou frekvencí (7,5-12MHz). Většinou je indikována u nemocných s nejednoznačnými či nespecifickými obtížemi před indikací operačního postupu.

Uroflowmetrie je neinvazivní vyšetření, slouží k orientačnímu zhodnocení mikce a screeningu léčby, je možné ji opakovat. Vyžaduje dostatečný objem v měchýři, alespoň 150 ml. Pacient močí do speciálně upravené toalety trychtýřovitého tvaru, moč dopadá na konstatně rotující disk a ten je proudem moči brzděn. Měla by být prováděna v klidném prostředí. Hodnotí parametry proudu moči, dobu močení (t), maximální průtok (Q_{max}) a střední průtok (Q_{ave}) za sekundu, dobu do začátku mikce, dobu do maxima průtoku a celkový objem moči. Maximální průtok < 10-12 ml/s svědčí pro obstrukci nebo hypoaktivitu močového měchýře.^(2,4)

Urodynamická vyšetření zahrnují širší skupinu metod, slouží k odlišení funkčních poruch (neurogení měchýř) a zhodnocení vlivu BHP na dynamiku dolních cest močových. Vzhledem k tomu, že se

jedná o invazivní vyšetření, je dobré indikaci pečlivě zvážit. Umožňuje zjistit kapacitu močového měchýře, zvýšenou citlivost receptorů ve stěně močového měchýře a přítomnost mimovolních stahů detrusoru. Tato vyšetření mají význam při rozhodování o typu poruchy a o invazivní léčbě BHP. Zahrnují výše zmíněnou uroflowmetrii a dále miniinvazivní vyšetření (Obr. 2) - cystometrii, tlakově-průtokové studie (P/Q studie) a technicky náročnou videourodynamiku.

Plnicí cystometrie určuje hodnotu intravezikálního tlaku během plnění močového měchýře irigační tekutinou ($P_{det} = P_{ves} - P_{abd}$). Jako plnicí médium se používá ohřátý fyziologický roztok a plnění probíhá pomalou rychlostí. Během vyšetření je zaveden intravezikální (měří intravezikální tlak) a rektální katétr (měří abdominální tlak). Posuzuje stabilitu detrusoru. Parametry, které sledujeme, jsou cystometrická kapacita (u dospělého člověka činí 350-500 ml), senzitivita detrusoru (pacient udává pocit prvního, normálního a silného nucení na moč), compliance detrusoru (hodnotí poddajnost stěny močového měchýře během plnění, fyziologická hodnota je zhruba 20 ml/cm H₂O) a aktivita detrusoru k posouzení možných netlumených kontrakcí během plnění močového měchýře. V případě průkazu hyperaktivity močového měchýře není indikace k operační léčbě benigní hyperplazie prostaty z důvodu vyššího rizika inkontinence.⁽⁴⁾

Mikční cystometrie nebo jiným termínem tlakově-průtoková studie, PQ studie – jedná se o poměrně náročné vyšetření vyžadující dobrou spolupráci pacienta. Současně se zaznamenává průtok moče uroflowmetrií a detrusorový tlak, výsledky jsou dále zaznamenány v podobě tlakově-průtokové křivky. K vyšetření se používají 8 Ch katétry a menší a pacient močí v obvyklé pozici. Provádí se zejména z diferenciálnědiagnostických důvodů k rozlišení infravezikální obstrukce a hypokontraktility detrusoru a tím pomáhá ve výběru vhodného terapeutického postupu.⁽²⁾

Videourodynamika je nejkompaktnější, zahrnuje kombinaci plnicí cystometrie a PQ studie s rtg cystografií, popř. ultrasonografií. Indikována je u mladších pacientů se suspektní subvezikální obstrukcí, ale pro běžné vyšetření subvezikální obstrukce u muže je opakované UFM vyšetření a tlakově průtoková studie (PQ) zcela dostačující.

Nutným předpokladem provedení urodynamických a všech invazivních vyšetření v urologii je negativní kultivace moči.

TERAPIE BENIGNÍ HYPERPLAZIE PROSTATY

Léčba BHP by měla dosáhnout zlepšení LUTS, snížení infravezikálního odporu, zlepšení vyprazdňování močového měchýře, zklidnění instability detrusoru a zlepšení renální insuficience. Současně by měla zabránit epizodám makroskopické hematurie, infekce močových cest a močové retenci. Spočívá v pouhé změně životního stylu a návyků u pacientů s mírnými obtížemi přes farmakoterapii až po operační řešení při výrazných obtížích. Ke kvantifikaci subjektivních obtíží slouží již dříve zmíněné mezinárodní prostatické symptom skóre (IPSS), objektivní urologický nález je potvrzen provedenými vyšetřeními.



Obr. 2 Pohled na urodynamickou vyšetřovnu, využívá se multikanálová urodynamika

Pozorné sledování (watchful waiting) uplatňujeme u pacientů s mírnými symptomy, u kterých je kvalita života ovlivněna jen minimálně nebo vůbec. Spočívá v uklidnění pacienta a jeho edukaci, poskytnutí informací a nezbytném vyloučení cancerofobie. Zahrnuje pravidelné sledování a úpravu životního stylu. Mezi obecná doporučení patří snížení příjmu tekutin v určitou dobu (na noc, před cestováním, před cestou do společnosti), omezení kofeinu a alkoholu pro jejich diuretický a dráždivý efekt.

MEDIKAMENTÓZNÍ TERAPIE

Zaznamenala významný rozvoj s vývojem nových preparátů a došlo tak ke změně poměrů mezi konzervativním a operačním způsobem léčby.

Fytoterapie označuje léčbu pacienta extrakty z léčivých rostlin, zejména z jejich kořenů, semen, kůry či plodů. Efekt fytopreparátů byl zjištěn dlouhodobým empirickým pozorováním, ale přesný mechanismus účinku není přesně znám. Uvažují se jejich účinky protizánětlivé, inhibice růstových faktorů, inhibice enzymu 5alfa-reduktázy a efekt antiandrogenní. Klinické studie s těmito preparáty byly otevřené nebo krátkodobé. Na trhu jsou dostupné jak monopreparáty (obsahující látky pouze z jedné rostliny), tak kombinované produkty, ve kterých se nachází extrakty z více rostlin. Vývoj kombinovaných preparátů je dán snahou zvýšit léčebný efekt, ale mnohdy také reklamními účely. Obsah účinných látek se může ve výrobcích lišit. Je to dáno přirozeně rozdílným variabilním obsahem přírodních látek v jednotlivých rostlinách a výrobními procesy, které nemusí být vždy totožné. Nežádoucí účinky jsou minimální, většinou omezené jen na alergické projevy.

Rostlin, které slouží k výrobě, je celá řada. Nejznámější a nej-používanější je extrakt z trpasličí palmy *Serenoa repens*, rostoucí na jihovýchodě USA, v ČR nejpoužívanější a nejznámější preparát.

Extrakt z kůry africké švestky (*Pygeum africanum*) pravděpodobně zlepšuje příznaky LUTS snížením hyperaktivity močového měchýře a působí protizánětlivě. Často se užívá v kombinaci s extrakty kořene kopřivy dvoudomé (*Urtica dioica*).

Z dalších stojí za zmínku ještě vrbovka malokvětá (*Epilobium parviflorum*) a extrakt ze semen tykve (*Cucurbita pepo*).

Fytoterapie je alternativou léčby u pacientů s mírnými příznaky, kteří si zatím nepřejí léčbu syntetickými preparáty pro jejich nežádoucí účinky.^(5, 6, 7)

Alfablokátory (alfalytika, antagonisté alfa₁-adrenergických receptorů) patří mezi nejužívanější skupinu léků v terapii BHP.

Kontrakce hladké svaloviny prostaty je zprostředkována alfa₁-adrenoreceptory, kontrakce svalového vlákna následně vede k oslabení proudu moči. Alfa₁-receptory vyskytující se v oblasti prostaty a hrdla močového měchýře mají 3 podtypy – a1A, a1B, a1D. Stejně receptory či jejich subtypy v cévách, extraprostatických svalových buňkách

a v centrálním nervovém systému jsou zodpovědné za vedlejší účinky alfablokátorů. Alfablokátoři blokují navázání endogenně uvolněného noradrenalinu na α_1 -adrenoreceptory přítomné na buňkách hladké svaloviny prostaty, a to pak následně způsobí redukci tonu prostaty a snížení subvezikální obstrukce. Preparáty dostupné v ČR jsou alfuzosin, doxazosin, tamsulosin, terazosin a nově silodosin. Jejich užívání vede k poklesu IPSS skóre o 30–40 % a zvýšení Qmax o 20–25 %. K minimalizaci nežádoucích účinků se na začátku léčby doporučuje dávku titrovat, to platí zejména u terazosinu a doxazosinu (2,4 a 8 mg) do dosažení maximální terapeutické dávky. Tamsulosin má běžné dávkování 0,4 mg. Účinek nastupuje zhruba za 1–2 týdny. Léčba nevede ke snížení objemu prostaty a neslouží jako prevence vzniku akutní retence moči.

Nejčastější nežádoucí účinky jsou slabost, závratě a ortostatická hypotenze, bolest hlavy, nauzea a další. Doxazosin a terazosin mají větší vazodilatační efekt což je nutné respektovat u pacientů léčených antihypertenzívy. Systémové účinky jsou minimalizovány u alfuzosinu a tamsulosinu, které působí jako selektivní blokátoři na α_1A a α_1D receptory prostaty, zatímco na hladkou svalovinu cévní mají malý vliv. Pro tuto svoji specifitu jsou nazývány uroselektivní. Tamsulosin a snad i silodosin jsou spojeny s tzv. syndromem vlající duhovky (floppy iris syndrom), a proto by měly být s dostatečným časovým předstihem vysazeny před operací katarakty.

Alfablokátoři neovlivňují libido, ale u některých pacientů mohou být příčinou retrográdní ejakulace.

Inhibitory 5alfa-reduktázy (SARI) zamezují přeměně biologicky méně aktivního testosteronu na jeho účinnější formu dihydrotestosteron (DHT). Tato konverze je zprostředkována enzymem 5a-reduktázou, který se vyskytuje ve dvou izoformách. Izoenzym 1. typu má predominantní aktivitu v extraprostatické tkáni, např. v kůži a játrech, jeho expresní aktivita v prostatě je minimální. Izoenzym 2. typu je predominantně exprimován a je aktivní v prostatě.

Mezi běžně užívané inhibitory 5a-reduktázy patří finasterid (inhibuje pouze izoformu typu 2) a dutasterid (inhibuje obě izoformy). Dlouhodobé užívání vede k poklesu hladiny DHT v séru u finasteridu o 75 % a u dutasteridu o 90 %, intraprostatická koncentrace DHT klesá u obou inhibitorů o 85–90 %. Tento stav vede k atrofii glandulárně-epiteliální komponenty tkáně prostaty i v přechodné zóně a následně ke zmenšení objemu prostaty o 18–28 %.^(1, 18) Nástup účinku trvá 6–12 měsíců. Inhibitory 5a-reduktázy (5-ARI) vedou ke snížení hladiny PSA na polovinu, proto by pacienti měli mít za 6 měsíců po zahájení léčby stanovenou novou výchozí hodnotu PSA.

Po 2–4 letech léčby 5-ARI dochází ke zlepšení IPSS o 15–30 % a zlepšení Qmax o 1,5–2,0 ml/s. Četné studie prokázaly, že finasterid je účinnější u pacientů s objemem prostaty větším než 40 ml a hladinou PSA vyšší než 1,5 ng/l, že snižuje objem prostaty a zlepšuje IPSS a maximální průtok moči.⁽¹⁰⁾

Ve srovnání s alfablokátoři 5-ARI dlouhodobě snižují riziko akutní retence moči a oddalují potřebu chirurgické intervence. Studie PLESS (Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study) prokázala, že nežádoucí sexuální účinky při léčbě finasteridem (pokles libida o 6,4 %, nárůst impotence o 8,1 %, snížení objemu ejakulátu o 3,7 %) se vyskytovaly hlavně v prvním roce léčby a v dalších letech byly srovnatelné s placebem.

Antimuskarinika (anticholinergika) jsou léky antagonistující účinky acetylcholinu na muskarinových receptorech hladké svaloviny detrusoru. Výsledkem je inhibice nebo pokles stimulace M-receptorů s následným snížením kontrakce svalových buněk.

Existuje pět typů muskarinových receptorů, na povrchu buněk detrusoru jsou predominantně exprimovány M2 (80 %) a M3 receptory (20 %). M3 receptory jsou zodpovědné za kontrakci hladké svaloviny detrusoru.

Mezi běžně užívaná antimuskarinika patří darifenacin, fesoterodin, oxybutinin, propiverin, solifenacin, tolterodin a trospium.⁽¹⁾ Preparáty byly původně vyvinuty k léčbě LUTS u žen, ale studie potvrdily stejně příznivý efekt u mužů s LUTS z důvodu jímací funkce měchýře. Zhruba po 12–15 týdnech užívání byl pozorován příznivý efekt na frekvenci močení, urgence, urgentní inkontinenci a došlo k znatelnému poklesu IPSS. Nicméně je důležité vědět, že muži s LUTS a prokázanou subvezikální obstrukcí jsou ohroženi rizikem neuplného vyprázdnění močového měchýře a akutní močovou retencí, proto nejsou u této skupiny pacientů antimuskarinika doporučována. Kontraindikací podání jsou kromě akutní močové retence dále glaukom se zavřeným úhlem, tachykardie, ulcerózní kolitida, toxické megakolon, myasthenia gravis, achalázie a obstrukce GIT.⁽⁹⁾

Kombinovaná léčba si klade za cíl pozitivně ovlivnit symptomy spojením mechanismu účinku dvou léků.

a) alfablokátor + 5-ARI – přínos kombinované terapie ve srovnání s monoterapií byl prokázán nejprve studií MTOPS (Medical Therapy of Prostatic Symptoms), která prokázala efektivitu kombinace doxazosin + finasterid. Dále byla potvrzena studií CombAT (Combination of Avodart and Tamsulosin).⁽¹⁷⁾

Vede ke zlepšení LUTS, nárůstu maximálního průtoku Qmax a prevenci progresu onemocnění. Je potřeba vědět, že kombinovaná léčba je spojena s vyšším rizikem nežádoucích účinků. Doporučuje se u pacientů se středními až těžkými LUTS, větším objemem prostaty, vyšší koncentrací PSA, vyšším věkem a vysokým rizikem progresu. Léčba by měla být dlouhodobá (déle než 12 měsíců).

b) alfablokátor + antimuskarinika – tato kombinace je vhodná u nemocných se středními až těžkými LUTS, kdy dosavadní monoterapie není dostatečná. Snižuje frekvence močení, nykturie i IPSS ve srovnání s alfablokátoři. Terapie touto kombinací by měla být vedena obezřetně u pacientů se subvezikální obstrukcí, u kterých jsou doporučeny častější kontroly postmikčního rezidua.

CHIRURGICKÁ LÉČBA

Chirurgická léčba benigní hyperplazie prostaty je indikována u pacientů po selhání farmakologické léčby. Tedy u pacientů s opakovanými retencemi moči, inkontinencí z přetékání, recidivujícími infekcemi močových cest, cystolitiazou nebo divertikly, recidivující makroskopickou hematurií se zdrojem v prostatě a patologickými změnami na horních cestách močových v důsledku subvezikální obstrukce.

Možnosti chirurgické léčby zahrnují metody endoskopické, otevřené a minimálně invazivní alternativní postupy.

Endoskopické operace

Transuretrální resektomie prostaty (TURP, M-TURP, monolární TURP) byla poprvé představena v roce 1926 Maximilianem Sternem v USA. Používal se resektoskop s pohyblivou wolframovou kličkou. V roce 1932 byla urologům v New Yorku předvedena definitivní podoba endoresektoru, jejíž základní principy konstrukce se používají dodnes.

K výkonu se používá tzv. dvouplášťový resektoskop (Obr. 3) dovolující kontinuální proplach operačního pole. Jedná se o odstranění tkáně prostaty v oblasti tranzitorní zóny přístupem



Obr. 3 Dvouplášťový resektoskop rozložený na jednotlivé části

přes uretru použitím endoresekcí kličky (Obr. 4, 5), krvácení je při ní stavěno pomocí koagulační kuličky (rolleru). Provádí se v tekutém prostředí izotonického roztoku (manitol). Umožňuje vyšetření histologického materiálu. Po operaci má pacient zavedený balónkový katétr na 3–5 dní. Operační technika vyžaduje značné zkušenosti a zručnost chirurga. TURP je zlatým standardem léčby u pacientů se středními až těžkými LUTS a objemem prostaty 30–80 ml. Tato metoda přináší subjektivní a objektivní zlepšení obtíží u pacientů oproti léčbě farmakologické nebo miniinvazivním přístupům.⁽¹⁾ Nicméně morbidita monopolární TURP je vyšší ve srovnání s léčbou medikamentózní.

Specifickou komplikací je tzv. TUR syndrom (frekvence výskytu méně než 1 %), zahrnuje soubor symptomů, které vznikají při průniku irigační tekutiny přes žilní pleteně do krevního řečiště. Patofyziologii TUR syndromu ovlivňuje osmolarita použité irigační tekutiny. Dochází k hemodiluci, hyponatrémii a hypoproteinémii. Hypoosmolární roztoky způsobí akutní hemolýzu s hemoglobinurií až akutní renální insuficiencí. Při další progresi nastává přetížení cirkulace s kardiálním selháváním a hypertenzí, arytmiemi a následně vede k hypotenzí a oběhovému šoku, respirační insuficienci a edému plic, poruchám funkcí CNS, edému mozku a kómatu. Léčba spočívá v monitoraci na ARO či JIP, oxygenoterapii, léčbě oběhového selhání a edému mozku, forsírované diuréze a korekci poruchy mineralogramu. Jeho vznik a rozvoj ovlivňují zejména délka operačního výkonu (optimální je do 60 minut), hmotnost endoresektátu, spotřebované množství, osmolalita a tlak irigační tekutiny. Důležitá je i kvalita hemostázy během výkonu.⁽¹¹⁾

Transuretrální incize prostaty (TUIP) je metodou volby u mužů s velikostí prostaty do 30 ml bez středního laloku nebo u mladých jedinců. Spočívá v pouhém naříznutí tkáně prostaty a kapsuly na čísle 6 nebo 5 a 7 speciální incizní elektrodou. Modifikací TURP je **bipolární TURP** (TURis – transuretral resection in saline) využívající bipolární elektrodu, proto při tomto výkonu neprochází vysokofrekvenční proud tělem pacienta.

Pracuje se v prostředí 0,9% roztoku chloridu sodného (nejsou vyžadována bezelektrolytová média – manitol). Operační technika je shodná s M-TURP. Vzhledem k použití fyziologického roztoku jako proplachového média nebyl pozorován TUR syndrom.

Otevřené operace

Otevřená prostatektomie je metodou volby u mužů s velikostí prostaty > 80 ml. Kontraindikace otevřené prostatektomie jsou malá fibrózní prostata, karcinom prostaty a předchozí operační výkony v malé pánvi, které by mohly ovlivnit přístup k prostatě. Provádí se při ní enukleace adenomu prostaty přístupem transvezikálním (Freyerova operace) nebo transkapsulárním (Millinova operace). Po enukleaci prostaty se zavádí do měchýře balónkový katétr zajišťující hemostázu, kontinuální průplach brání ucpání cévky koaguly a provádí se buď přes zavedený trojcestný katétr, nebo přes suprapubicky založenou epicystostomii, do prevezikálního prostoru se zakládá drén. Při metodě transvezikální je močový měchýř uzavřen primární suturou, nejčastěji ve dvou vrstvách a na závěr se provádí zkouška

těsnosti. Epicystostomie a drén jsou odstraněny v průměru čtvrtý pooperační den, močový katétr se ponechává do 9. dne po operaci, kvůli zhojení incize močového měchýře a tkání nad ním.

Časnou komplikací operace je krvácení, z pozdějších se u 1 % pacientů může objevit inkontinence moče, striktura uretry a retrográdní ejakulace. Krvácení někdy vyžaduje operační revizi. Doba rekonvalescence je zhruba 4 týdny.

Millinova (retropubická) prostatektomie byla poprvé popsána v roce 1945 Terrence Millinem v Londýně. Její výhody spočívají v dobré vizualizaci prostaty během enukleace, precizní transekcí distální části uretry (prevence pooperační inkontinence moči), minimální traumatizaci měchýře a možnosti dobré hemostázy v lůžku.⁽¹²⁾

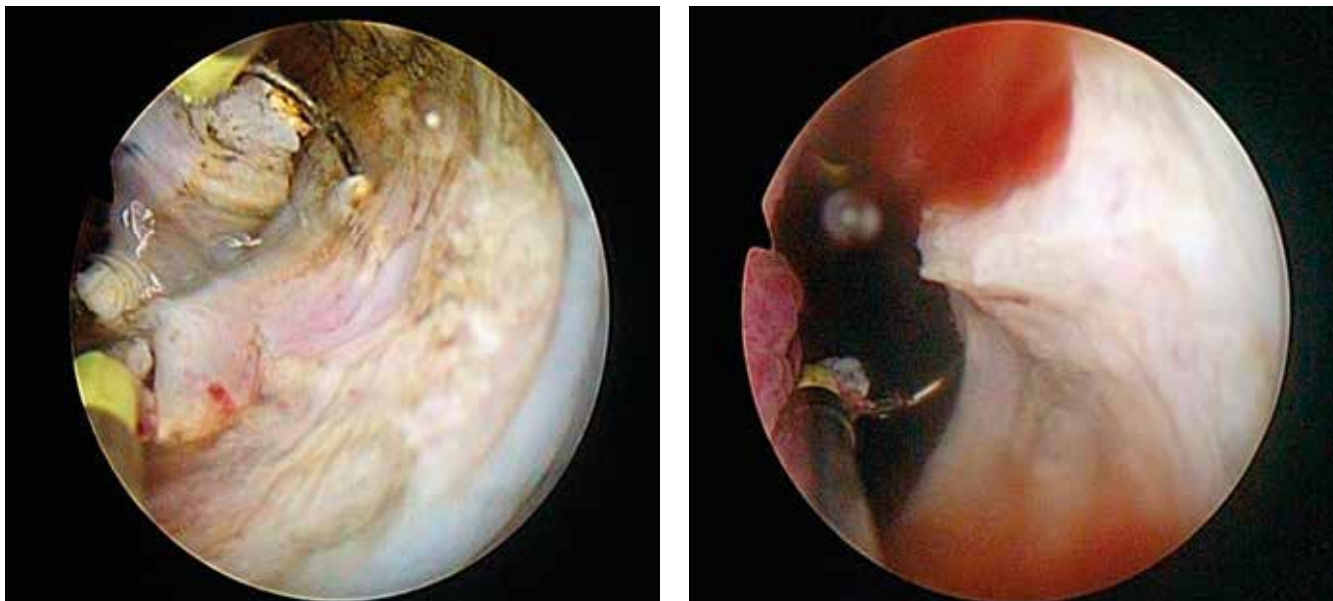
Je důležité vědět, že při klasické enukleaci prostaty není odstraněna tkáň periferní zóny, proto u nemocných může vzniknout karcinom prostaty a tak by měli být i nadále pečlivě dispenzarizováni.

MINIMÁLNĚ INVAZIVNÍ (ALTERNATIVNÍ) POSTUPY

Se stárnoucí populací roste i množství komorbidit a rizikových faktorů, které znemožňují výkon v anestezii nebo jsou překážkou dlouhodobé katetrizace. Miniinvazivní alternativní metody s malým množstvím nežádoucích účinků nabízí dobré výsledky a umožňují rychlou rekonvalescenci. Jejich užití v ČR ale zatím není považováno za standardní a věnují se jim pouze jednotlivá pracoviště. Rozšíření dostupnosti miniinvazivních metod bude dáno ekonomickými možnostmi českého zdravotnictví.^(9, 13)

TUMT (transurethral microwave thermotherapy).

Transuretrální termoterapie využívá mikrovlnnou energii ke vzniku koagulační nekrózy tkáně prostaty. Působení tepla způsobí apoptózu a dochází k denervaci alfa-receptorů což vede k poklesu svalového tonu v prostatické uretře. Existují dva režimy působení „low energy-protocol“ a „high-energy protocol“. Výkon se provádí v lokální anestezii nebo analgosedaci, je



Obr. 4, 5 Transuretrální resekce prostaty, endoskopický pohled na kličku při resekci

tedy vhodný u ambulantních pacientů nebo při komorbiditách znemožňujících provedení celkové či svodné anestezie. Pětileté sledování prokázalo, že TURP ve srovnání s TUMT vykazuje dlouhodobější výsledky.^(12, 14)

TUNA (transurethral needle ablation) je metoda, při které je radiofrekvenční energie o nízké energii transformována na energii tepelnou. Provádí se transuretrálně pomocí dvou jehel, které jsou aplikovány do tkáně prostaty. Teplota v centru léze je 100–110°C a vede ke vzniku koagulační nekrózy. TUNA je další z alternativních metod TURP u rizikových pacientů. Ve srovnání s TURP je zde menší ovlivnění symptomů i délka efektu léčby.⁽⁹⁾

Transuretrální a transrektální hypertermie je již metoda obsoletní. Mikrovlnným generátorem je vyráběna teplota menší než 45 °C.

HIFU (high-intensity focused ultrasound) – již z názvu je patrné, že je využíván ultrazvukový paprsek o vysoké intenzitě. Sonda se zavádí transrektálně. Terapeutické teploty jsou 80–200°C a vyvolávají bezprostřední koagulační nekrózu prostatické tkáně. Podle doporučení EAU se jedná zatím o metodu experimentální.

Laserové metody léčby

Lasery využívají elektromagnetického světelného záření jak k vytváření hluboké koagulační nekrózy, tak vaporizaci tkáně. Při koagulaci dochází k denaturaci proteinů s následnou nekrózou, její resorpcí a zmenšením objemu prostatické tkáně. Vaporizace vede k přímému odstranění tkáně vypařením.

Světově první laser byl vyroben v roce 1960 Theodorem Maimanem. Laserová prostatektomie byla poprvé popsána v roce 1986, ale svůj rozkvět zaznamenala až od roku 1990, kdy Costello vyvinul speciální vlákno s pravouhlým zakončením k aplikaci laserové energie. První metoda takto provedená se jmenovala TULIP (transuretrální, laserem indukovaná prostatektomie), v současnosti patří již k opuštěným metodám.

Nd:YAG laser je nejdéle používaným laserem v léčbě benigní hyperplazie prostaty.

Vizuální laserová ablace prostaty (VLAP) – využívá do strany vyzařující laserová vlákna (side-firing laser fibre), to umožňuje působení Nd:YAG laserového paprsku po odražení zrcadlem v úhlu 90°, což je výhodné právě při operacích prostaty. Po výko-

nu se ponechává močový katétr v průměru na 5 dní. Koagulační nekrózy se vylučují 5–6 týdnů po operaci. Metoda není určena k primární terapii BHP, ale může snížit subjektivní příznaky u rizikových pacientů.

Intersticiální laserová koagulace (ILC-interstitial laser coagulation) využívá laserů s cylindrickým difuzérem ve hrotu vlákna emitující energii ve všech směrech. Technika neumožňuje získání materiálu na histologické vyšetření. Pooperační katetrizace trvá 18–30 dní a u více než třetiny pacientů se vyskytnou infekční komplikace. Metoda není určena k primární terapii BHP, je vhodná u pacientů s koagulačními poruchami nebo odkázané na antikoagulační léčbu.

KTP laser (kalium-titanyl-phosphate, zelený laser) – princip metody je založen na tom, že zelený paprsek je výrazně pohlčován červenou barvou a v těle je selektivně absorbován hemoglobinem. Hovoříme o fotoselektivní vaporizaci prostaty, při které v tkáni prostaty vzniká kavita obdobně jako při TURP.

Ho:Yag laser. Holmiový laser umožňuje resekci prostaty obdobně jako při TURP a také enukleaci adenomu, současně umožňuje dobrou hemostázu

HoLRP, holmiová resekce prostaty je kompletní resekce prostaty až na chirurgické pouzdro. Tkáň je při ní resekována na malé resekáty, které lze vypláchnout pláštěm resectoskopu nebo vyjmout kličkami. Vytváří se dutina jako po TURP. Nevýhodou je delší čas výkonu, ale vzhledem k minimálním krevním ztrátám je nutná kratší doba katetrizace.

HoLEP, holmiová enukleace prostaty, je metoda při níž se provádí kompletní enukleace laloků a jejich mechanická modelace a aspirace. Přístup je retrogradní, resekce probíhá na hranici chirurgického pouzdra a vyžaduje delší nácvik a zkušenosti. HoLEP zcela nahradila HoLRP. Výkon je téměř bezkrevný a hemostázu zajišťuje samotný holmiový laser. HoLEP je nezávislá na velikosti prostaty. Průměrná doba katetrizace je 1–2 dny a doba hospitalizace nepřesáhne tři dny. Metoda je alternativou léčby u pacientů se závažnými koagulačními poruchami nebo závislé na antikoagulační léčbě nebo s výraznou anémií. Současně metoda na rozdíl od ostatních laserových metod umožňuje odběr tkáně na histologické vyšetření.^(1,16)

Intraprostatické stenty a spirály představují mechanickou invazivní léčbu obstrukce, v místě uložení udržují potřebný průměr lumen. V minulosti se tyto metody využívaly u striktur uretry, ale své využití mají i u hyperplazie prostaty, zejména u rizikových nemocných kontraindikovaných k operaci. Stenty mohou být dočasné nebo trvalé. Zavádějí se do prostatické uretry transuretrálně pomocí speciálního zavaděče a jsou buď samofixační, nebo se rozevírají až po uložení. Jde většinou o kovové spirály nebo síťované endoprotézy z různých slitin (nerez ocel, titan a další), v případě dočasných stentů jsou k dispozici biodegradabilní stenty, které překlenou období obstrukce a není třeba je instrumentálně odstraňovat.

Mezi komplikace patří riziko dislokace stentu až do močového měchýře, vznik inkrustací, hematurie a infekce močových cest. Nevýhodou intraprostatických stentů je zúžení průměru lumen a tím nemožnost provedení cystoskopie.

Prostatic Urethral Lift – Urolift představuje nový minimálně invazivní přístup v léčbě benigní hyperplazie prostaty, při kterém je zajištěno uvolnění obstrukce zavedením tzv. liftu do tkáně prostaty a zvětšení průměru prostatické uretry. Klinická data prokázala, že metoda Urolift je bezpečná a efektivní v léčbě LUTS plynoucích z BHP bez ohrožení sexuálních funkcí.

Intraprostatická aplikace botulotoxinu využívá intraprostatické aplikace neurotoxinu s cílem blokovat uvolňování neurotransmiterů (acetylcholin, noradrenalin) na presynaptické membráně, jehož výsledkem je uvolnění hladké svaloviny prostaty a snížení subvezikální obstrukce. Tento neurotoxin navozuje apoptózu buněk prostaty a tím vede k její atrofii. Zatím se jedná o experimentální metodu v léčbě BHP-LUTS.

Embolizace prostatických arterií se využívá při léčbě symptomů dolních cest močových při selhání konzervativní léčby. Jedná se o novou metodu, která byla v ČR poprvé představena v prosinci 2013 v nemocnici v Novém Jičíně. Dlouhodobé výsledky zatím nejsou známy. Jedná se o metodu volby u pacientů s vysokým rizikem nebo u pacientů odmítajících operační léčbu. Je to bezpečná metoda, která nabízí slibné krátkodobé výsledky při oboustranné embolizaci.

SLEDOVÁNÍ

Schéma a harmonogram vycházejí z doporučení Evropské urologické společnosti. Konzervativně léčený pacient je obvykle v péči obvodního urologa a podle charakteru obtíží a typu léčby chodí na kontroly v 3–6měsíčních intervalech. Hodnotí se klinický stav pacienta, je provedena uroflowmetrie, eventuálně ultrasonografie (postmikční reziduum, ledviny) a rozhodnuto o dalším způsobu léčby. Většinou jednou za rok se provádí základní laboratorní vyšetření včetně PSA.

Pacienti po operaci jsou při klidném průběhu sledování 2–3krát, když jsou sledované hodnoty v normě, kontroly probíhají v ročních intervalech. Komplikace, které se mohou objevit v průběhu ambulantního sledování, jsou nežádoucí hypotenze při léčbě alfablokátory u pacientů s antihypertenzí. Někdy je proto vhodné antihypertenzní léčbu upravit. Po operačních výkonech se objevují jednorázové makrohaturie, které lze zvládnout konzervativně zvýšeným příjmem tekutin, ojediněle je nutný výplach koagul. Někdy musíme na pár dní zavést permanentní katétr s trvalým odvodem do sáčku. ⁽²⁾ Při akutní močové retenci musíme dbát na frakcinované vypouštění obsahu močového měchýře z důvodu hrozící makrohaturie s tamponádou, dalším rizikem je možnost vzniku pyurie.

PRACOVNÍ NESCHOPNOST A LÁZEŇSKÉ DOLÉČENÍ

Po TURP lze uschopnit do 14 dnů po výkonu, zejména u intelektuálních pracovníků, kteří chtějí zpět do práce. Pracovní neschopnost by neměla přesáhnout 4 týdny. U otevřených výkonů, nekomplikovaných, se postupuje podle stejných pravidel a pracovní neschopnost by neměla přesáhnout 4 týdny. Indikaci lázeňské péče upravuje vyhláška č. 267/2012 ze dne 27. července 2012 o stanovení Indikačního seznamu pro lázeňskou léčebně rehabilitační péči o dospělé, děti a dorost. ⁽²⁾

ZÁVĚR

Vyšetření pacienta s LUTS by mělo vyloučit jiné příčiny mikčních obtíží, zejména neurologické a onkologické. Správně provedená a zhodnocená vyšetření nám umožňují zvolit pro pacienta co nejhodnější způsob léčby tak, aby se zlepšila kvalita jeho života. Medikamentózní léčba je poměrně nákladná a proto by měla být správně indikována. Linie první volby je léčba alfablokátory, inhibitory 5alfa-reduktázy nebo jejich kombinace. Při selhání farmakoterapie je nadále zlatým standardem operační léčby, i přes výrazný rozvoj alternativních metod, transuretrální resekcce prostaty.

Prohlášení: autorka v souvislosti s tématem práce nemá střet zájmů.

Obrazová dokumentace: Obr. 1 – archiv MUDr. Romana Sobotky, FEBU; obr. 3, 4, 5 – archiv autorky.

Literatura

1. GRAVAS, S., BACH, T., BACHMANN, A., et al. *EAU Guidelines on Management of Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO)*, 2016.
2. MATOUŠKOVÁ, M., ABRAHAMOVÁ, J., et al. *Praktická urologie v kazuistikách*. 1. vyd., Praha: Axonite CZ, 2013, s. 89–100.
3. POVÝSIL, C., ŠTEINER, I. *Speciální patologie*. 2. vyd., Praha: Galén, 2007, s. 244–245.
4. SCHÄFER, W., ABRAMS, P., LIAO, L., ET AL. *Good urodynamic practices: uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies*. *NeuroUrol Urodyn*, 2002, 21, p. 261–274.
5. PORŠ, J. et al. *Fytopreparáty v léčbě benigní prostatické hyperplazie*. *Urolog pro Praxi*, 2009, 10, č. 1.
6. VESELSKÝ, Z., MACEK, P., PROSVIC, P., et al. *Úloha fytotherapie v léčbě benigní hyperplazie*. *Urolog pro Praxi*, 2001, 5, s. 201–203.
7. ZÁMEČNÍK, L., SCHÁNILEC, J. *Fytofarmaka v léčbě benigní hyperplazie prostaty*. *Remedia*, 2004, č. 5.
8. GIBLO, V., LOUDA, M. A PACOVSKÝ, J. *Přehled současné farmakoterapie LUTS*. *Urolog pro Praxi*, 2014, 15, s. 108–114.
9. HUSEK, P., PACOVSKÝ, J., KOŠINA, J. *Léčba BHP v České republice v kontextu doporučených postupů EAU*. *Urolog pro Praxi*, 2012, 13, s. 56–61.
10. ROEHRBORN, CG., BRUSKEWITZ, R., NICKEL, JC., et al. *Sustained decrease in incidence of acute urinary retention and surgery with finasteride for 6 years in men with benign prostatic hyperplasia*. *Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study Group*. *J Urol*, 2004, 3, p. 1194–1198.
11. VÁGNER, T. *TUR syndrom*. *Urolog pro Praxi*, 2003, 6, s. 230–232.
12. ZÁMEČNÍK, L., NOVÁK, K., DVOŘÁČEK, J. *Současné trendy v léčbě benigní hyperplazie prostaty*. *Urolog pro Praxi*, 2004, 6, s. 246–248.
13. EBBING, J., BACHMANN, A. *Anesthesia-free procedures for benign prostate obstruction: worth it?* *Curr Opin Urol*, 2015, 25, p. 32–39.
14. MATTIASSON, A., WAGRELL, L., SCHELIN, S., et al. *Five-year follow-up of feedback microwave thermotherapy versus TURP for clinical BPH: a prospective randomized multicenter study*. *Urology*, 2007, 69, p. 91–96; discussion 96–97.
15. ZARRABI, A. *The evolution of lasers in urology*. *Ther Adv Urol*, 2011 Apr; 3(2): 81–89.
16. KAWACIUK, I., et al. *Urologie*. 2. vyd., Praha: Galén, 2009, s. 384–390.
17. ROEHRBORN, CG., 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, p. 123.
18. ZÁMEČNÍK, L., MACEK, P. *Moderní farmakoterapie v urologii: průvodce ošetřujícího lékaře*. Praha: Maxdorf, 2012. *Farmakoterapie pro praxi*, s. 127–170.

e-mail: lucinda.vavrova@gmail.com

Otázky k tématu: Anesteziologie a intenzivní medicína

Vážení čtenáři,

dle platného Stavovského předpisu České lékařské komory č. 16, § 5 přílohy č. 1, jsou od července 2012 všechny znalostní testy v odborných časopisech hodnoceny jednotně, tj. dvěma kredity.

Za každý správně vyplněný test získáte dva kredity, které představenstvo ČLK udělilo testu Postgraduální medicíny v systému kontinuálního vzdělávání. Na odpovědním lístku vyznačte odpověď, kterou považujete za správnou (nemusí být pouze jedna), a lístek odešlete na adresu redakce.

- 1. Mezi prediktory kardiálního rizika se řadí:**
- a) ICHS v anamnéze,
 - b) cévní mozková příhoda v anamnéze,
 - c) věk pacienta
 - d) diabetes mellitus na léčbě inzulinem.
- 2. EKG v předoperačním vyšetření je doporučeno:**
- a) u všech pacientů podstupujících operační výkon,
 - b) u pacientů nad 40 let věku,
 - c) pouze u pacientů kategorie ASA 3 a 4,
 - d) u pacientů po úrazu elektrickým proudem.
- 3. Klíčovým faktorem při posuzování kardiálního rizika operací je tělesná zdatnost:**
- a) jeden metabolický ekvivalent (MET) představuje spotřebu kyslíku v klidu, vsedě,
 - b) za rizikové se považují pacienti neschopní tělesné zátěže o vyšší intenzitě než čtyři MET, což odpovídá chůzi do schodů nebo do kopce,
 - c) upoutání na lůžko po dobu jednoho týdne se projeví podobným poklesem zdatnosti jako zestárnutí o deset let,
 - d) samostatný způsob života vyžaduje zdatnost na úrovni alespoň dvou MET.
- 4. Mezi nekonvenční metody ventilace a oxygenace patří:**
- a) tlakově řízená ventilace,
 - b) THRIVE,
 - c) trysková ventilace,
 - d) objemově řízená ventilace.
- 5. Nejzávažnější komplikace zajištění dýchacích cest:**
- a) četnost aspirace žaludečního obsahu je výrazně vyšší u tracheální intubace ve srovnání s laryngeální maskou,
 - b) při stavu CICO („cannot intubate, cannot oxygenate“) je absolutní indikace použití videolaryngoskopu,
 - c) komplikací nazotracheální intubace může být závažné krvácení z nosu,
 - d) intubace do jícnu není závažnou komplikací zajištění dýchacích cest.
- 6. Neuroaxiální blokáda ve srovnání s celkovou anestézií u totální náhrady kolenního kloubu:**
- a) snižuje perioperační mortalitu,
 - b) je použitelná i při poruchách hemokoagulace,
 - c) zajišťuje lepší pooperační analgezií,
 - d) snižuje dlouhodobou mortalitu.
- 7. Sugammadex (Bridion®) je:**
- a) depolarizující svalové relaxans,
 - b) antiarytmikum,
 - c) anikonvulzivum,
 - d) antidotum rokuronia a vekuronia.
- 8. Požadavky na množství tekutin podaných v rámci perioperačního období:**
- a) jsou individuální, záleží na mnoha faktorech (stav pacienta, výkon apod.),
 - b) se řídí hlavně velikostí ztrát do třetího prostoru,
 - c) nelze přesně kvantifikovat,
 - d) jsou u většiny rozsáhlejších výkonů stabilně 8 ml/kg/h.
- 9. Nejčastějšími příčinami bradykardie v průběhu anestézie malého dítěte jsou:**
- a) hypotermie a hypoglykémie,
 - b) hypoxie a vagové dráždění,
 - c) bolest a acidóza,
 - d) hypoxie a hypertermie.
- 10. V průběhu dozrávání CNS dítěte jsou hlavními mediátory interneuronálních receptorů:**
- a) adrenalin a noradrenalin,
 - b) acetylcholin a dopamin,
 - c) kyselina gamaaminomáselná (GABA) a N-metyl-D-aspartát (NMDA),
 - d) histamin a serotonin.
- 11. Výskyt silné pooperační bolesti udává v bezprostředním pooperačním období:**
- a) více než 10 % pacientů,
 - b) cca pětina pacientů,
 - c) cca čtvrtina pacientů,
 - d) méně než 30 % pacientů.
- 12. Mezi rizikové faktory chronické pooperační bolesti (trvá > 2 až 3 měsíce v místě operace bez viditelného poškození tkáně, tj. po zahojení rány) patří:**
- a) nepříznivá a katastrofická očekávání před operací,
 - b) nešetrná operační technika,
 - c) silná a neadekvátně léčená akutní pooperační bolest,
 - d) déletrvající bolest v místě operace již před operací.
- 13. Účinnost betalaktamových antibiotik u kriticky nemocných závisí na:**
- a) dosažení vyšší koncentrace antibiotika než MIC patogenu alespoň po dobu 30 % dávkovacího intervalu,
 - b) změnách ledvinových funkcí,
 - c) koncentraci antibiotika vyšší než MIC patogenu po celou dobu dávkovacího intervalu,
 - d) poměru plochy pod křivkou plazmatické koncentrace v průběhu 24hodinového intervalu a MIC patogenu.
- 14. Z metod porodnické analgezie prokazatelně fungují:**
- a) neuroaxiální blokády (EDA, CSE),
 - b) TENS,
 - c) oxid dusný (rajský plyn),
 - d) akupunktura.
- 15. Pethidin (Dolsin):**
- a) je vhodný opioid k porodnické analgezií,
 - b) vytváří toxický metabolit norpethidin,
 - c) má pozitivní vliv na adaptaci plodu stimulací jeho kardiovaskulárního centra,
 - d) jeho aplikace je bezpečnější než podání nalbufinu.
- 16. Nejčastější příčinou AKI je/jsou:**
- a) nefrotoxické látky,
 - b) septický šok,

- c) radiokontrastní látky,
- d) metabolická acidóza.

17. Doporučení pro užívání neopioidních analgetik v léčbě akutní bolesti:

- a) jsou vhodná jen pro léčbu slabé bolesti,
- b) měly by být vždy součástí léčebného algoritmu,
- c) jejich kombinace zvyšují jejich účinnost,
- d) metamizol je lékem první volby.

18. Zásady používání NSA:

- a) mají stropový efekt,
- b) není doporučeno je vzájemně kombinovat,
- c) jsou vhodné pro seniory nad 65 let,
- d) koxiby nemají gastrointestinální nežádoucí účinky,

19. Dospělý pacient podle „Zákona o zdravotních službách“ má právo odmítnout poskytování zdravotnických služeb:

- a) ano, ale pouze v případě, pokud se nejedná o život zachraňující léčbu,
- b) ano, ale musí být sepsán negativní revers, který je podepsán pacientem a je notářsky ověřený,
- c) ne, bylo by porušeno právo na poskytování zdravotních služeb na náležité odborné úrovni, které má vyšší právní sílu,
- d) ano, ale jenom se souhlasem rodinného příslušníka.

20. Mezi základní etické principy medicíny nepatří princip:

- a) autonomie,

- b) beneficence,
- c) ekonomiky,
- d) morálky.

Řešení testu 2/2016

1d, 2b, 3a, 4c, 5c, 6d, 7a, 8a, 9c, 10c, 11abcd, 12a, 13d, 14b, 15abc, 16a, 17b, 18bd, 19d, 20b.

Třemi nejrychlejšími řešiteli testu z čísla 1/2016 jsou a knihu z produkce nakladatelství Mladá fronta – Prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc. a kolektiv. Praktická léčba diabetu, 2. vydání – získávají MUDr. Hana Dudková – Plzeň, MUDr. Beata Kuchařová – Brno, MUDr. Pavel Veverek – Děčín.



POZOR!

Tři nejrychlejší řešitelé testu z čísla 5/2016 získají atraktivní publikaci v hodnotě 790 Kč.

Tomáš Vymazal, Pavel Michálek a kol.

Anestezie a pooperační péče v hrudní chirurgii

Odpovědní lístek testu znalostí Postgraduální medicína 5/2016

Vážení čtenáři,

dle platného Stavovského předpisu České lékařské komory č. 16, § 5 přílohy č. 1, bylo vědomostnímu testu Postgraduální medicíny přiděleno v systému kontinuálního vzdělávání lékařů ocenění dva kredity, které získáte zodpovězením otázek. Správné odpovědi zakroužkujte.

Otázka 1	a	b	c	d	Otázka 6	a	b	c	d	Otázka 11	a	b	c	d	Otázka 16	a	b	c	d
Otázka 2	a	b	c	d	Otázka 7	a	b	c	d	Otázka 12	a	b	c	d	Otázka 17	a	b	c	d
Otázka 3	a	b	c	d	Otázka 8	a	b	c	d	Otázka 13	a	b	c	d	Otázka 18	a	b	c	d
Otázka 4	a	b	c	d	Otázka 9	a	b	c	d	Otázka 14	a	b	c	d	Otázka 19	a	b	c	d
Otázka 5	a	b	c	d	Otázka 10	a	b	c	d	Otázka 15	a	b	c	d	Otázka 20	a	b	c	d

Titul, křestní jméno, příjmení:

Ulice, ČP:

Město:

PSČ:

Pracoviště:

Obor:

Telefon, e-mail:

Všechny tyto položky jsou povinné. Vyplněním a odesláním odpovědní zásilky korespondent v souladu se zákonem č. 101/2000 Sb., souhlasí s poskytnutím osobních údajů pro společnost Mladá fronta, a. s., a ČLK.

Vyplněný odpovědní lístek zašlete na poštovní adresu:

Postgraduální medicína

Mladá fronta, a. s.
Mezi Vodami 1952/9
Praha 4 – Modřany
143 00

nebo e-mailem: na pm@mf.cz

Biografie v managementu dlouhodobé péče

Kvalita začíná od personálního klíče

Erwin Böhm institut pořádá ve spolupráci
s Mladou frontou odborné sympozium v pátek
9. 12. 2016 od 10.00 hodin
Magistrát hl. města Prahy

ODBORNÝ GARANT PROGRAMU:

PhDr. Eva Procházková, Ph.D.

ERWIN BÖHM INSTITUT



INFORMACE A PŘIHLÁŠKY K ÚČASTI

Informace a přihlášky on-line na internetových stránkách www.kongres-medical.cz

adresa:

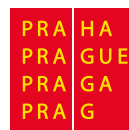
Mladá fronta a. s.
divize **Medical Services**
Mezi Vodami 1952/9
143 00 Praha 4 - Modřany

kontakt:

Bc. Jakub Tichý
+420 776 316 666
tichy@mf.cz

REGISTRAČNÍ POPLATEK:
880 Kč / 35 EUR

Zvýhodněné vstupné pro studenty:
(po předložení studentského průkazu)
200 Kč/8 EUR



Největší vydavatelství zdravotnických titulů v ČR
a pořadatel kongresů, konferencí a sympozií





NECHCEŠ UDĚLAT CHYBU CHCEŠ TUTTOCAFFÈ



Cafissimo
TUTTOCAFFÈ

