# MODERNÍ FARMAKOTERAPIE V UROLOGII

Kniha byla vydána za laskavé podpory společností:

BERLIN-CHEMIE MENARINI

astellas

FERRING PHARMACEUTICALS

Pierre Fabre Médicament

Coloplast

ELVA

Exeltis Rethinking healthcare

IBI, spol. s r. o.®

akacia KEEP THE QUALITY UP

MUDr. Libor Zámečník, Ph.D., FEBU, FECSM
a kolektiv

# MODERNÍ FARMAKOTERAPIE V UROLOGII

maxdorf jessenius

HLAVNÍ AUTOR
- **MUDr. Libor Zámečník, Ph.D., FEBU, FECSM**, Urologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha; Iscare I.V.F, s.r.o., Praha

SPOLUAUTOŘI
- **Doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.**, Onkologická klinika TN a 1. LF UK, Praha
- **MUDr. Otakar Čapoun, Ph.D., FEBU**, Urologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha
- **MUDr. Petr Macek, Ph.D., FEBU**, Institute Mutualiste Montsouris, Paříž, Francie
- **Prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.**, Onkologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha
- **Doc. MUDr. Viktor Soukup, Ph.D., FEBU**, Urologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

RECENZENT
- **Doc. MUDr. Juraj Fillo, CSc.,** Chirurgická klinika LF UK, NSP, UNB, Bratislava

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ
Autoři i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích, dávkování a aplikačních formách, nenese žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuálních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobců léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.

*Ochranné obchodní známky (chráněné názvy) léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvlášť zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.*

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřípustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

Libor Zámečník a kol., MODERNÍ FARMAKOTERAPIE V UROLOGII

© Libor Zámečník, 2019
© Maxdorf, 2019
Illustrations © Maxdorf, 2019
Cover layout © Maxdorf, 2019
Cover photo *(left to right)* © iStockphoto.com / bluebay2014, © iStockphoto.com / scanrail, © iStockphoto.com / Dr_Microbe

Vydal Maxdorf s. r. o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4
e-mail: info@maxdorf.cz, internet: www.maxdorf.cz

**Jessenius®** je chráněná značka [No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti

Odpovědný redaktor: **Ing. Veronika Pátková, Mgr. Irena Kratochvílová**
Ilustrace v textu: **Ing. Jaroslav Nachtigall, Ph.D., Mgr. Veronika Mrázová**
Ilustrace v příloze: **MUDr. Jan Hugo**
Sazba: **Blanka Filounková, Mgr. Tereza Janková**
Tisk: Books Print s.r.o.

Printed in the Czech Republic

**ISBN 978-80-7345-609-2**

*Poděkování patří všem kolegům – spoluautorům, recenzentům a těm, se kterými jsem širokou problematiku farmakoterapie v urologii mohl diskutovat. V neposlední řadě patří poděkování recenzentům a sponzorům, kteří umožnili vydání této knihy.*

# PŘEDMLUVA

„Věda je prostě souhrn receptů, které vždycky pomáhají. Všechno ostatní je literatura.“

*Paul Valéry, francouzský básník, esejista a filozof 1871–1945*

Předkládáme vám, náročným čtenářům z obce většinou odborné, knihu, ve které se snažíme přinést dostupné informace o moderní farmakoterapii v urologii. I když je urologie oborem chirurgickým, dnes s mnoha novými technologiemi, v klinické praxi se bez medikamentózní léčby prostě neobejdeme. V mnoha odvětvích urologie se díky převratným objevům setkáváme s inovativními léky (onkourologie, inkontinence moči, sexuální dysfunkce, nová antibiotická léčba), někdy jsme však rádi (a naši pacienti také), že stále fungují ty „stále dobré léky“.

Přejeme si, aby tato kniha byla praktickou pomůckou a rádcem při studiu urologie, ale také v každodenní klinické i ambulantní praxi.

*Libor Zámečník, duben 2019*

# OBSAH


Předmluva . . . 7

1 Infekce v urologické praxi . . . 11

2 Nádory ledvin . . . 49

3 Nádory prostaty . . . 65

4 Nádory močového měchýře . . . 79

5 Nádory penisu . . . 89

6 Nádory varlat . . . 94

7 Erektilní dysfunkce . . . 99

8 Ejakulatorní dysfunkce . . . 122

9 Androgenní deficit u mužů . . . 133

10 Plastická indurace penisu . . . 158

11 Non-neurogenní poruchy močení u mužů . . . 171

12 Inkontinence moči a poruchy močení u žen . . . 187

13 Nykturie . . . 212

PŘEHLED POUŽITÝCH ZKRATEK . . . 222

PŘÍLOHA – MOLEKULÁRNÍ MECHANISMY ÚČINKU LÉKŮ . . . 227

LÉKOVÁ PŘÍLOHA . . . 269

MEDAILONKY AUTORŮ . . . 304

REJSTŘÍK . . . 307

# 1 INFEKCE V UROLOGICKÉ PRAXI

Petr Macek

## 1.1 ÚVOD

Infekce je přítomnost patogenu ve tkáni či tekutině hostitelského organismu. V urologické praxi jsou patogeny přítomny v moči a/nebo ve tkáních močových či pohlavních orgánů. Symptomy infekce vznikají v důsledku působení původce a také imunitní reakce organismu. Dělení je možné podle různých klasifikací, zejména však podle typu postiženého orgánu, podle závažnosti symptomů, přidružených komplikujících faktorů a také typu a odolnosti původce.

Podle terapeutického přístupu lze rozlišit infekce močových cest (IMC) nekomplikované (infekce u netěhotných, premenopauzálních žen bez známé anatomické nebo funkční abnormality močových cest či komorbidit), komplikované (infekce, které nelze označit jako nekomplikované, se zvýšeným rizikem komplikací, např. u mužů, těhotných žen s abnormalitami močových cest, jakýmkoli močovým katétrem, renálním onemocněním nebo diabetes mellitus či imunosupresí různé etiologie), recidivující (více než třikrát za rok nebo dvakrát za šest měsíců), katétrové infekce (při novém zavedení nebo pokud je zaveden močový katétr více než 48 hodin) a urosepse (IMC vedoucí k život ohrožující orgánové dysfunkci) [1].

## 1.2 CYSTITIDA

### KLINICKÉ REPETITORIUM

#### Definice

Zánětlivé onemocnění močového měchýře. Může být infekčního nebo neinfekčního původu.

#### Výskyt

V průběhu života prodělá minimálně jednu IMC až 50 % žen a 12 % mužů. U 25–50 % žen je alespoň jedna recidiva a 3–5 % žen mohou mít záněty recidivující opakovaně [2]. Cystitidami trpí nejvíce sexuálně aktivní ženy. V dětství jsou infekce častější u chlapců a také ve vyšším věku u mužů výskyt infekcí narůstá. Incidence

asymptomatické bakteriurie (ABU) je 1–5 % u premenopauzálních žen, v těhotenství až 10 %, u starších osob (mužů i žen) může být ABU až ve 4–19 % [1].

## Etiopatogeneze

Typicky jde o bakteriální původce, především gramnegativní, kde může být až v 85 % původcem *Escherichia coli*. Jiné typy gramnegativních bakterií se mohou uplatňovat také, ale zastoupení závisí na tom, zda jde o komunitní či nozokomiální infekce. Mezi běžné grampozitivní zástupce patří např. *Enterococcus faecalis* nebo *Staphylococcus saprophyticus*. U sexuálně aktivní populace jsou možné infekce způsobené *Chlamydia* sp., *Ureaplasma* sp. nebo *Mycoplasma* sp. Hlavním faktorem ovlivňujícím vznik infekcí je zejména frekvence pohlavního styku. Z dalších příčin lze zmínit výskyt první epizody IMC ve věku pod 15 let, používání spermicidních antikoncepčních přípravků, diabetes mellitus, vysoké postmikční reziduum, období menopauzy a přítomnost cystokély. U mužů je výskyt IMC spojen s obstrukčními uropatiemi, zejména s benigní hyperplazií prostaty (BHP). Populace pacientů s poruchami imunity (imunosuprese jakéhokoli původu) mou trpět i nebakteriálními typy infekcí – kvasinkovými (*Candida* sp., *Aspergillus* sp.), virovými (např. cytomegalovirus, adenoviry) nebo mykobakteriálními.

Specifickou jednotkou je emfyzematózní cystitida s tvorbou plynu ve stěně močového měchýře (obr. 1.1). Predispozicí je diabetes mellitus. Nejčastější jsou *E. coli*, *Klebsiella* nebo *Proteus*. Může mít i život ohrožující průběh.

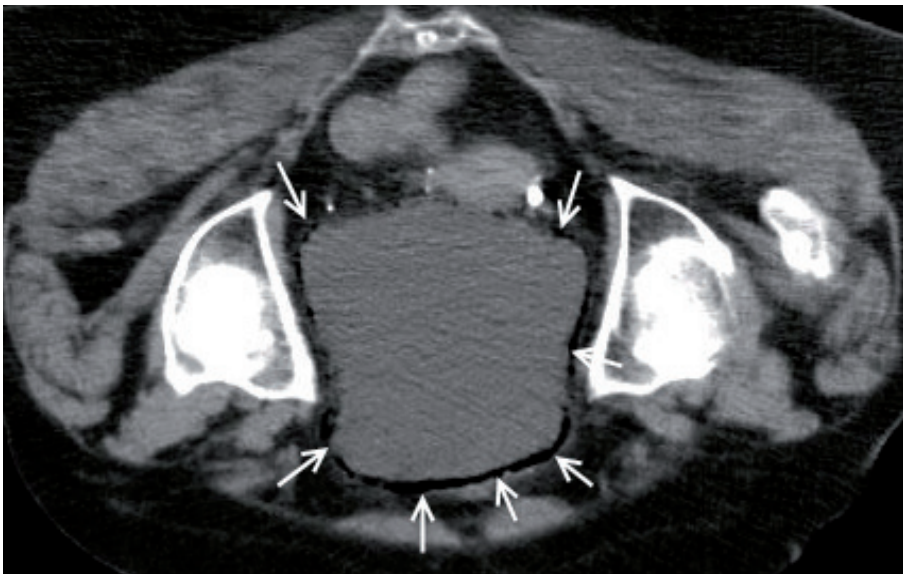
Zvláštní jednotku tvoří ABU. Typicky je přítomna u jinak zdravých jedinců. Důkazem je záchyt stejného kmene uropatogenu v množství $10^5$ a více ve dvou vzorcích moči u žen nebo jediném vzorku u mužů. V moči odebrané z katétrů jde o ABU již při množství $10^2$. ABU typicky neléčíme a nevyhledáváme. Výjimkou jsou jen těhotné ženy a pacienti před urologickou operací vedoucí k narušení slizničního povrchu.

## Klinický obraz

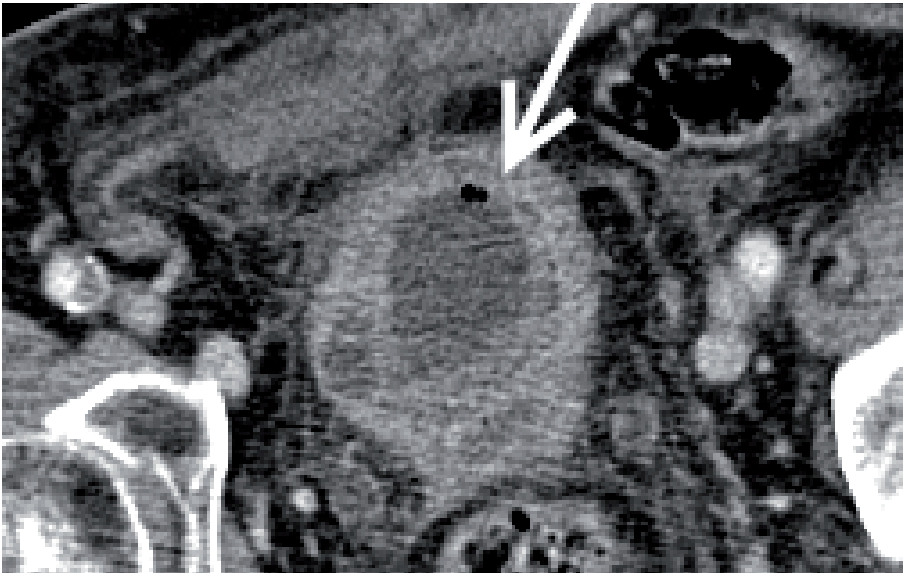
Typické je obtížné močení (dysurie), bolestivé močení (algiurie), pálení v průběhu močení nebo při dokončování močení (strangurie). Přítomna bývá zvýšená frekvence močení nebo pocit významných opakovaných urgencí. Mohou být přítomny bolesti v podbřišku nebo lokalizované do zevního genitálu. Teplota je obvykle normální či jen mírně zvýšená. Makroskopická hematurie může být přítomna až ve 40 %. Případná pneumaturie může být známkou emfyzematózní cystitidy, není ale patognomická, protože se může vyskytovat u píštělí s gastrointestinálním traktem GIT nebo i vzácně při infekci fermentujícími bakteriemi bez postižení stěny měchýře (obr. 1.2). U mužů je klinický obraz podobný, nicméně častěji se vyskytují febrilie vzhledem k možnému postižení prostaty.

## Diagnostika

Pro diagnózu je dostačující kombinace typických obtíží a nálezu v moči. Může být leukocyturie, přítomnost nitritů nebo mikrohematurie či kombinace uvedených. Ve většině



**Obr. 1.1** Emfyzematózní cystitida; plyn je přítomen ve stěně močového měchýře po celém jeho obvodu



**Obr. 1.2** Přítomnost plynu v moči při závažné formě cystitidy. Šlo o náhodný záchyt na CT vyšetření z jiné indikace. Bublina plynu je označena šipkou, pro těžké postižení měchýře svědčí značné ztluštění stěny měchýře a prosáknutí jeho okolí

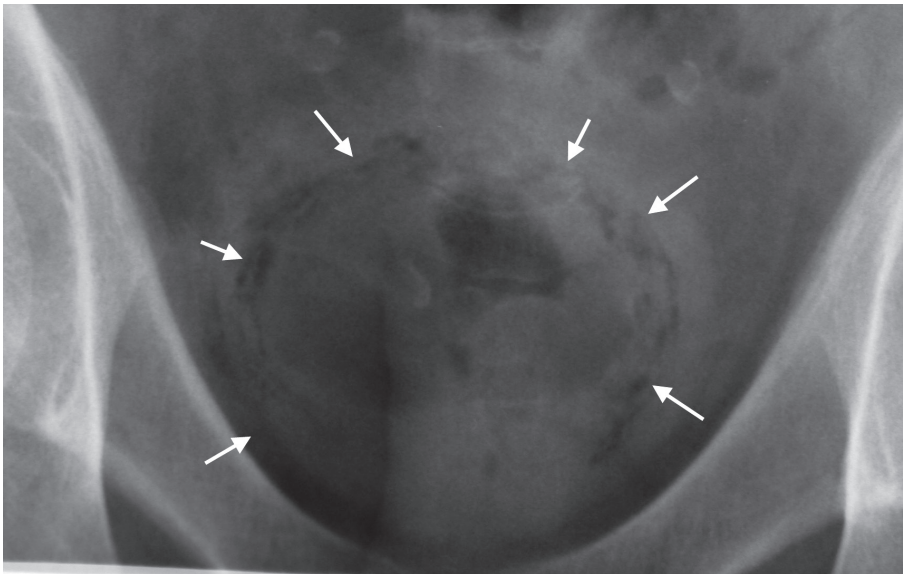
případů stačí vyšetření detekčním papírkem. Teplota vyšší než 38 °C spíše signalizuje možné postižení horních močových cest nebo infekci jiného parenchymového orgánu. Při fyzikálním vyšetření může být citlivost podbřišku nebo za sponou. Zobrazovací vyšetření (typicky ultrazvuk) je nutné jen při podezření na komplikovaný stav nebo u netypických symptomů. Kultivace náhodné epizody cystitidy není obvykle vyžadována. Je-li kultivace moči provedena, pak pro IMC svědčí nález již od $10^3$ uropatogenu při současném výskytu symptomů. Diagnózu emfyzematózní cystitidy lze stanovit pomocí prostého snímku pánve (obr. 1.3) nebo CT (viz obr. 1.1). Nález bývá spíše náhodný při vyšetřování břicha pro bolesti. U mužů by diagnostika měla zahrnovat i rektální vyšetření prostaty, protože její bolestivost indikuje současnou prostatitidu, a také sonografii dolních močových cest.

## Možné komplikace

Rizikem je rozšíření infekce na horní močové cesty, recidiva onemocnění, v případě emfyzematózní cystitidy riziko sepse a úmrtí.

## Diferenciální diagnostika

Bolesti v podbřišku nebo při močení mohou kromě cystitidy způsobovat uretritida, urolitiáza, kolpitida, vulvitida, genitální herpes, infekce bulbouretrálních žlázek nebo absces uretry. U mužů by obtíže mohly být i v souvislosti s prostatitidou. U žen mohou



**Obr. 1.3** Náhodný záchyt emfyzematózní cystitidy na prostém snímku u pacienta vyšetřovaného pro bolesti v bedru a podbřišku. Šlo o diabetika s dekompenzovanou cukrovkou

souviset bolesti podbřišku s adnexitidou, endometritidou, rupturou ovariální cysty, mimoděložním těhotenstvím či torzí adnex. Odlišit je nutné také různé typy kolitid, gastroenteritid, divertikulitidu, appendicitidu (popř. jiné náhlé příhody břišní) nebo bolesti při nádorovém onemocnění (zejména karcinom močového měchýře).

## FARMAKOTERAPIE

Základem léčby nekomplikované cystitidy u netěhotných žen je antibiotická (ATB) terapie. Pro iniciální či ojedinělé epizody by měla být zahájena nitrofurantoinem 100 mg à 8 h, fosfomycinem 3 g jednorázově či kotrimoxazolem 960 mg à 12 h (poslední uvedený jen při známé regionální míře rezistence pod 20 %) [1]. Pro léčbu uroinfekcí je registrován také nifuratel 200–400 mg à 8 h. Chinolony (např. ciprofloxacin 250 mg à 12 h, ofloxacin 200 mg à 12 h, prulifloxacin 600 mg à 24 h) je možné použít také, ale nejsou doporučovanou první volbou v nekomplikovaných případech. Jejich užití by mělo být v případech, kde je léčba předchozími preparáty nevhodná (GIT intolerance) nebo kontraindikovaná (alergie, prokázaná rezistence). Doba ATB terapie je optimálně 3–5 dní, v případě nitrofurantoinu 5–7 dní. U chinolonů může být léčba jen 3 dny, přičemž prulifloxacin 600 mg je registrován i pro jednorázové podání. V léčbě lze samozřejmě využít i jiných skupin ATB (např. amoxicilin/klavulanát 625 mg à 8 h nebo 1 g à 12 h, cefuroxim 250–500 mg à 12 h, cefprozil 500 mg à 24 h, cefixim 200 mg à 12 h nebo 400 mg à 24 h), nicméně nejsou tak efektivní při krátkodobé léčbě. Jsou vhodné pro stavy s rezistencí vůči předchozím nebo při alergii. Samotné aminopeniciliny empiricky vhodné nejsou. V případě předpokládaného nebo prokázaného původce ze skupiny sexuálně přenosných jsou pro iniciální léčbu vhodná následující ATB – doxycyklin 200 mg à 24 h na 7–10 dní, azithromycin 500 mg à 24 h na 3–7 dní, klarithromycin 500 mg à 12–24 h (podle rychlosti uvolňování) na 7–10 dní. V takovém případě by měl být léčen i sexuální partner/partneři [3]. Doplňkem léčby cystitidy mohou být i spasmolyticky působící potravinové doplňky, např. ROWATINEX®, nebo přímo analgetika či spasmolytika, např. metamizol 500 mg à 6–8 h nebo kombinované přípravky ALGIFEN® tbl., ALGIFEN NEO® kapky či SPASMOPAN® čípky. Potravinové doplňky s obsahem extraktů rostlin či brusinek mohou mít určitý efekt při velmi mírných projevech iniciálně, ale pro rozvinutou IMC není jejich efekt obvykle dostatečný.

Unikátním řešením podpůrné léčby je zdravotnický přípravek UTIPRO PLUS na přírodní bázi s unikátním dvojím mechanismem účinku, který působí jak ve střevě, tak v močovém měchýři. Ve střevě působí xyloglukan a želatina, které po požití prochází kyselým prostředím žaludku v nezměněné podobě a vytváří na střevní sliznici biofilm. Působí mechanicky a brání přilnutí, rozmnožení a následnému přesunu (migraci) bakterií *E. coli* do močového traktu. Xyloglukan má podobné složení jako přirozený střevní hlen, a proto se i stejně chová. Nezabraňuje ani průchodu živin, vody nebo léků střevem, ani jejich vstřebávání. Zároveň obnovuje přirozenou funkci střevního epitelu (povrchu). Druhý účinek přípravku je v močovém měchýři a je založen na vlastnostech květů ibišku a propolisu. Obě přírodní látky jsou

bohaté na organické kyseliny (obsahují proanthokyanidiny typu B), které působí zejména tak, že přeměňují moč na prostředí nevhodné k množení uropatogenních kmenů *E. coli*. Snížení hodnoty pH moči vede k nárůstu množství oxidu dusnatého (NO) v močovém měchýři, a tím vytváří prostředí nevhodné pro rozmnožování bakterií. U nekomplikovaného akutního zánětu močových cest je doporučeno užívat dvě kapsle denně po dobu pěti dní. V případě opakujících se obtíží se jako prevence doporučuje užívat jednu kapsli denně po dobu patnácti dní. Užívání je možné opakovat. Přípravek ovšem nenahrazuje léčbu ATB, je určen pouze k užívání při nekomplikovaném zánětu močových cest. Je možné ho užívat současně s ATB.

Kontrolní kultivace není při odeznění symptomů nekomplikované cystitidy indikována. V případě neúčinnosti iniciálně podaného ATB by měla léčba pokračovat farmakem z jiné skupiny, optimálně po provedení kultivace.

U mužů může být současně do různé míry zánětem postižena také prostata, proto je léčba nutná déle. Není-li stav spojen s bolestivostí prostaty či jinými známkami svědčícími pro postižení tohoto parenchymového orgánu, je možná léčba ATB charakteru kotrimoxazolu, fluorochinolonů či méně často amoxicilinu/klavulanátu, cefuroximu nebo cefiximu. Doba léčby cystitidy u mužů by měla být nejméně sedm dní [1]. Více než jedna prodělaná cystitida u muže by měla znamenat pátrání po příčině.

Jakákoli akutní infekce spojená s obstrukční nebo funkční uropatií by měla být odpovídajícím způsobem řešena z pohledu derivace moči. Stejně to platí i pro emfyzematózní cystitidu.

K recidivujícím cystitidám je přistupováno v rámci akutní léčby, která pak probíhá podle stejných principů jako léčba infekcí sporadických. Odlišností ale je možnost vycházet z případných dřívějších kultivačních nálezů/rezistencí. Rozsáhlé komplexní vyšetření močových cest u všech osob s recidivujícími cystitidami není standardně nutné. Výběrově ano při podezření na komplikující faktory. Druhou částí péče u této skupiny pacientů (většinou žen) jsou také opatření k prevenci vzniku infekcí. Mimo režimová opatření (průběžný dostatečný příjem nedráždivých tekutin, mikce po pohlavním styku, nepoužívání dezinfekčních mýdel a spermicidních přípravků) je možným prvním stupněm farmakoterapie používání přípravků s cílem zvýšení humorální a buněčné imunity – tzn. imunomodulace. Účinnost se dostavuje při dlouhodobějším podávání obvykle v řádu týdnů. Dosud nejvíce zkušeností je literárně dokumentováno s jednosložkovým lyzátem *E. coli* (URO-VAXOM®), který má prokázanou účinnost ve snížení frekvence infekcí [4]. Podávání je jednou denně nalačno po dobu minimálně deseti dní. Celková doba léčby není striktně stanovena, obvykle však trvá alespoň jeden měsíc a lze ji opakovat. Jako potravinové doplňky jsou registrovány vícesložkové přípravky s podobným mechanismem účinku (URIVAC®, NEFROVAXIN HP – v obou případech lyzát ze šesti bakterií). Jejich užívání je doporučeno po dobu deseti dní s následnou dvacetidenní přestávkou a tento cyklus dvakrát opakovat. Také u těchto přípravků lze léčbu opakovat. Užívání žádného z uvedených lyzátů obvykle nebývá spojeno s nežádoucími účinky. V rámci prevence IMC lze v prvních fázích užít také potravinové doplňky s obsahem brusinek (*Vaccinium macrocarpon*). I když metaanalýzy o jejich účinnosti neukazují

na jednoznačný efekt, jejich užití není spojeno s nežádoucími účinky. Na druhou stranu užívání D-manosy v množství 2 g denně (dostupné jako doplňky stravy) má účinnost blízkou nitrofurantoinu [1]. Možným opatření je také perorální užívání probiotik s cílem obnovení přirozené kolonizace střevního a vaginálního rezervoáru a prevence přerůstání rezistentních kmenů.

Nejsou-li předchozí opatření účinná, pak je namístě farmakologická profylaxe. Možné je podávání jedné dávky ATB po pohlavním styku [1] nebo dlouhodobé užívání malé dávky ATB jednou denně, obvykle na noc. Pro dlouhodobé podávání jsou vhodné nitrofurantoin 50–100 mg, trimethoprim 100–200 mg, kotrimoxazol 480 mg. Užití jiných přípravků je sice možné, ale přísně individuální. Doba užívání takové profylaxe je minimálně v řádu měsíců, maximálně i několik let. Alternativou kontinuálního podávání ATB profylaxe je podávání intermitentní – jen tři dny v týdnu (pondělí, středa, pátek) [5]. Jinou možností je také samozahájení léčby pacientkou při obtížích, protože řada z nich zná příznaky infekce natolik, že jsou-li vybaveny lékem, mohou ihned zahájit léčbu, která pak trvá nejkratší nutnou dobu.

Při recidivujících infekcích dolních močových cest jedním kmenem je možné využít také autovakcín vyrobených dle pacientova kmene.

Při symptomatické kandidové močové infekci je iniciálním lékem volby flukonazol 100–200 mg à 24 h podávaný obvykle perorálně. Tato infekce je ale až na výjimky spojena s přítomností cizích těles nebo jako přerůstání po přechozí ATB léčbě či se vyskytuje u imunokompromitovaných pacientů. Asymptomatické kandidové infekce není třeba obvykle léčit (s výjimkou stavů před intervencí na močových cestách apod.), je však vhodná výměna katétrů.

Při recidivujících symptomatických infekcích u žen po menopauze může být jedním z postupů krátkodobá lokální substituce estrogeny (estradiol – VAGIFEM® či estriol – ORTHO-GYNEST D®, OVESTIN®) ve formě vaginálních globulí nebo mastí [1]. Tato léčba má za cíl obnovit pH poševního mikroprostředí a přirozenou kolonizaci pochvy laktobacily. Vzhledem k možným kontraindikacím (např. karcinom prsu, karcinom endometria, tromboembolická nemoc) je ale namístě nejprve pacientku nechat vyšetřit gynekologem a léčbu zahájit, pokud nejsou shledány kontraindikace substituční léčby. Doba substituce není jednoznačně stanovena, ale je racionální ji omezit na dobu několika málo týdnů či dle indikačních kritérií konkrétního léčebného přípravku. Možným schématem je denní aplikace po 10–14 dní a poté 2–4 týdny dvakrát týdně. Při klinické odpovědi je možné léčbu v čase opakovat.

V indikaci recidivujících infekcí dolních močových cest, poradiační a intersticiální cystitidy, se stále častěji uplatňuje pozitivní efekt intravezikální aplikace preparátů s obsahem kyseliny hyaluronové, ev. kombinace kyseliny hyaluronové s přídavkem chondroitinsulfátu. Prostředek je indikován pro znovuobnovení glykosaminoglykanových vrstev urotelu močového měchýře.

U těchto preparátů by měl být kladen důraz na molekulovou hmotnost. Čím vyšší tím déle působí na urotelu a stimuluje tvorbu vlastní HA. Jedná se o opakované instilace v intervalu 1 týdně až měsíčně do stabilní remise příznaků.

# PŘÍLOHA
# MOLEKULÁRNÍ MECHANISMY ÚČINKU
## vybraných látek užívaných v urologii

# LÉČBA HYPERAKTIVNÍHO MĚCHÝŘE

Léková příloha → str. 269

**Základními látkami v léčbě hyperaktivního močového měchýře jsou anticholinergika. Existují dva typy cholinergních receptorů (muskarinové a nikotinové) a v rámci muskarinových pak pět podtypů (M1 až M5). Vývoj anticholinergik v průběhu let proto sledoval linii od neselektivních k částečně selektivním (antimuskarinikům) až po moderní látky, u nichž je již snaha o co největší selektivitu k receptoru M3, a to s minimálním ovlivněním receptorů mimo močový měchýř. K nejčastěji užívaným antimuskarinikům v současnosti patří oxybutynin, solifenacin, darifenacin, tolterodin, fesoterodin a trospium chlorid (registraci má i starší propiverin). V posledním desetiletí se terapeutický arzenál rozšířil o agonistu adrenergních beta-3 receptorů mirabegron.**

**Ilustrace** A Muskarinové receptory patří do skupiny receptorů spojených s G proteiny, jejichž základní strukturu určuje 7 transmembránových helixů (cca po 24 aminokyselinách) oddělujících 4 extracelulární a 4 intracelulární úseky. S těmi je pak nekovalentně asociován trimerický G protein (tvořený podjednotkou alfa a dvojicí pevněji spojených podjednotek beta-gama), který je zakotven v membráně. → 1 Vazba acetylcholinu vede ke změně polohy jednotlivých domén, tento pohyb se přenáší do intracelulárního úseku receptoru a vede k rozdělení G proteinu. → 2 Obě části (alfa i beta-gama) se v různé míře účastní přenosu signálu. B Stimulace **receptorů M3** vede k aktivaci PLC s následným uvolněním inozitoltrifosfátu → 3 (diacylglycerol, který zůstává v membráně, je pro signalizaci receptoru rovněž důležitý, pro zjednodušení jej však zde nezobrazujeme); IP3 umožní otevření kalciových kanálů endoplasmatického retikula → 4 a uvolnění $Ca^{2+}$ do cytoplasmy. Po vazbě $Ca^{2+}$ na kalmodulin (CAM) dojde k aktivaci kinázy lehkých řetězců myozinu (MLCK), → 5 která fosforylací lehkých řetězců umožní kontrakci detruzoru. **Beta-3 receptor** aktivuje adenylátcyklázu (AC), vznikající cAMP aktivuje proteinkinázu A (PKA), ta fosforylací aktivuje fosfatázu lehkých řetězců myozinu (MLCP) → 6 a následná defosforylace lehkých řetězců vede k relaxaci svalu. **Receptor M2** působí přesně opačně, inhibicí AC relaxaci tlumí a podporuje tak kontrakci.

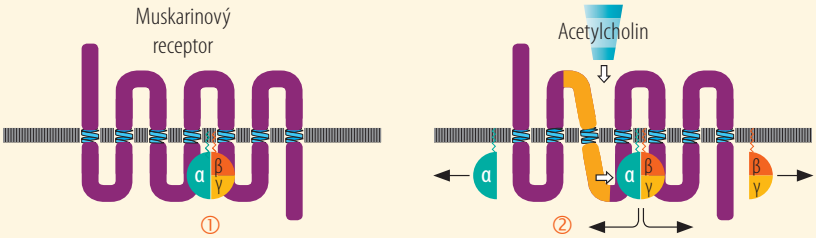
**AC** – *adenylátcykláza;* **CAM** – *kalmodulin;* **cAMP** – *cyklický adenosintrifosfát;* **DAG** – *diacylglycerol;* **Gi, Gq, Gs** – *označení různých alfa podjednotek trimerických G proteinů;* **IP3** – *inozitoltrifosfát;* **MLCK** – *myosin light chain kinase;* **MLCP** – *myosin light chain phosphatase;* **PKA** – *proteinkináza A;* **PLC** – *fosfolipáza C*

**Terciární a kvartérní dusík:** *anticholinergika patří k amoniovým derivátům, v nichž jsou na atom dusíku navázány tři nebo čtyři atomy uhlíku. Vzhledem k tomu, že dusík je trojmocný, je v kvartérních sloučeninách na atomu dusíku kladný náboj, tyto látky mají výrazně polární charakter, jsou nápadně hydrofilní. S tím je spojena nižší biologická dostupnost ve srovnání s lipofilnějšími terciárními amoniovými sloučeninami, ale např. významně nižší průnik hematoencefalickou bariérou.*

**Muskarinové receptory:** *existuje pět podtypů muskarinových receptorů (M1–M5), M1, M3 a M5 působí cestou Gq podjednotky (PLC → IP3 → kalcium → kontrakce), M2 a M4 cestou Gi (inhibice adenylátcyklázy → pokles cAMP → útlum relaxace). Jednotlivé podtypy mají rozdílnou lokalizaci v organismu: M1 – CNS i periferní ganglia, M2 – srdce (SA a AV uzel) a močový měchýř (detruzor), M3 – močový měchýř (detruzor), exokrinní žlázy, včetně slinných žláz, GIT a bronchů, M4 – CNS, M5 – CNS. Pro kontrakci detruzoru mají význam receptory M2 a M3, receptory M3 se na kontrakci hladkého svalu podílejí přímo, receptory M2 působí synergicky, tlumí relaxaci vyvolanou cAMP. Souhra obou receptory má význam pro kompletní vyprázdnění močového měchýře.*

**Receptor M2** *se kromě tlumení relaxace podílí také přímo na kontrakci: po aktivaci receptoru a rozdělení G proteinu se podjednotka alfa (zde Gi) váže na adenylátcyklázu, kterou inhibuje; druhá část původního trimeru – spojené podjednotky beta-gama – umožňují otevření určitých kalciových kanálů v buněčné membráně a následný vstup kalcia do cytoplasmy. Následuje stejná sekvence dějů jako při aktivaci Gq.*

## Léčba hyperaktivního měchýře

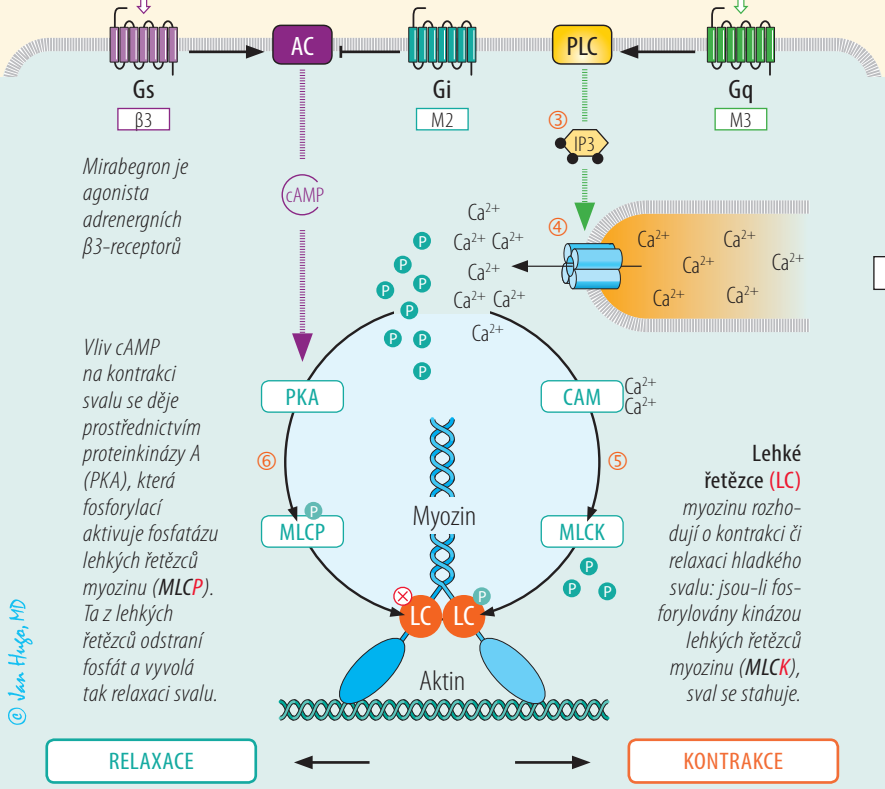



A

*Muskarinové receptory patří do velké rodiny 7TM (procházejí buněčnou membránou 7×). S receptorem je volně spojen trimerický G-protein (zakotvený v membráně). Po vazbě acetylcholinu dojde ke změně konformace receptoru, která vede k aktivaci G-proteinu a oddělení podjednotek alfa a beta-gama. Je známo 5 typů muskarinových receptorů (M1–M5), přičemž M1, M3 a M5 jsou spojeny převážně s a podjednotkou **Gq** (působící přes fosfolipázu C), M2 a M4 s **Gi** (inhibice adenylátcyklázy). Hlavní roli při kontrakci detruzoru mají receptory M3, receptory M2 brání relaxaci.*

Oxybutynin Tolterodin
Solifenacin Fesoterodin
Darifenacin Trospium

Mirabegron




*Mirabegron je agonista adrenergních β3-receptorů*

*Vliv cAMP na kontrakci svalu se děje prostřednictvím proteinkinázy A (PKA), která fosforylací aktivuje fosfatázu lehkých řetězců myozinu (**MLCP**). Ta z lehkých řetězců odstraní fosfát a vyvolá tak relaxaci svalu.*

**Lehké řetězce (LC)** *myozinu rozhodují o kontrakci či relaxaci hladkého svalu: jsou-li fosforylovány kinázou lehkých řetězců myozinu (**MLCK**), sval se stahuje.*

B

© Jan Hugo, MD

# LÉKOVÁ PŘÍLOHA

**UPOZORNĚNÍ**

Údaje v této příloze jsou pouze orientační. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobců léčiv, zejména souhrnem údajů o přípravku (SPC).

Zdroje informací:

- Databáze léků Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz)
- Internetové stránky Evropské lékové agentury (www.ema.europa.eu)

# LÉKOVÁ PŘÍLOHA

## Abirateron

| PERORÁLNÍ | |
|---|---|
| ***Tablety*** | |
| • ZYTIGA | • 500MG TBL FLM |

## Aciklovir

| PERORÁLNÍ | |
|---|---|
| ***Tablety*** | |
| • HERPESIN 200 | • 200MG TBL NOB |
| • HERPESIN 400 | • 400MG TBL NOB |
| • PROVIRSAN | • 200MG TBL NOB |
| • ZOVIRAX 400 MG | • 400MG TBL NOB |
| • ZOVIRAX 800 MG | • 800MG TBL NOB |
| • ZOVIRAX 200 MG | • 200MG TBL NOB |
| **PARENTERÁLNÍ** | |
| ***Prášek pro přípravu infuzního roztoku*** | |
| • ACICLOVIR OLIKLA | • 250MG INF PLV SOL |

## Alfuzosin

| PERORÁLNÍ | |
|---|---|
| ***Tablety*** | |
| • ALFUZOSIN MYLAN 10 MG | • 10MG TBL PRO |

## Alprostadil

| PARENTERÁLNÍ | |
|---|---|
| ***Koncentrát pro přípravu infuzního roztoku*** | |
| • ALPROSTAN | • 0,5MG/ML INF CNC SOL |