

New EU MAGAZINE of MEDICINE



čtvrtletník ● ročník 3 ● 2/4 ● 2008

Téma:

Urologie

Gynekologie

Plastická chirurgie

Toto číslo Vám přináší **VITAgyn C®** vaginální krém s kyslým pH

TM
NEU\$MM

Odborný časopis o evropské medicíně

2/4

★ ★ ★ **Editorial** ★ ★ ★

Mysleme pozitivně.

Zamysleli jste se někdy nad tím, zda se Vaše životní cesta vyvijí tak, jak si sami přejete? Zda vše, co jste kdy udělali, dopadlo tak, jak jste si přáli?

Někteří z nás, a věřím, že je to menšina, myslí neustále na to, co zlého by se mohlo přihodit, a že po období spokojenosti po dobré vykonané práci musí vždy následovat období proher.

Mnohé z nás, kteří někdy skládali nějakou zkoušku a nestihli se připravit na 100 %, určitě napadlo: „Pokud si vytáhnu otázky z oblasti, na kterou jsem neměl tolik času, kolik bych potřeboval, tak mě ze zkoušky zaručeně vyhodí.“ Co se většinou v těchto případech stává? Přesně to, co očekáváme a na co myslíme. Na zkoušce skutečně dostaneme otázky, na které jsme se nepřipravili. Pokud patříte mezi jedince, kteří neustále myslí na to zlé, co by se Vám mohlo stát, a trápíte se tím, že Vám nic nevychází, zkuste to jinak.

Myslete více na příjemné stránky života a na svá přání. Věřte, že pozitivní přístup k životu Vám přinese i to nezbytné štěstí, hezké chvíle a nakonec i ona mnohdy skrytá a nevyslovená přání. Věřím, že s tímto přístupem k životu zažijete více radosti a spokojenosti. Uvědomte si, že náš život neovlivňují jen lidé či věci okolo nás, ale především my sami. Pochopíte, že svůj osud ovládá každý sám. Chytěte jej pevně do rukou, usmívejte se a mějte se co nejlépe.

Pokud čtete moje krátké zamýšlení, máte v ruce nové číslo našeho časopisu, ve kterém, jak doufám, si každý z Vás najde téma, které ho zajme.

Upozornit bych Vás chtěla především na článek MUDr. I. Kolomba a kol., na téma „Robotické operace v urologii.“

Robotická chirurgie pomocí daVinci systému (Intuitive Surgical®, USA) je v současnosti nejsofistikovanější technologií používanou v urologii. Letos v říjnu to budou již tři roky, kdy se v pražské Nemocnici Na Homolce otevřelo Centrum robotické chirurgie a zdejší lékaři jako první v České Republice začali operovat pomocí unikátního robotického systému da Vinci. Za tu dobu uskutečnili řadu operací, převážně chirurgických a cévně chirurgických, nová metoda však našla uplatnění také v gynekologii a od letošního března i v kardiochirurgii. O využití robotů v urologii více v článku MUDr. I. Kolomba a kol.

Stejnou pozornost jistě zasluhují i další témata, jako například „Léčba děložních myomů – Jsou nové alternativy skutečně přínosem?“ od MUDr. M. Máry

nebo „Význam ultrazvuku a dalších moderních zobrazovacích metod v onkogynekologii“ od MUDr. D. Fischerové a řada dalších neméně zajímavých témat.

A na závěr Vás čeká pokračování nové rubriky Euro design, kde Vám pod názvem Barevné inspirace v „Duhové ambulanci“ představíme jednu z nejzajímavějších gynekologických ambulancí v Čechách.

Jana Dosoudilová

Adresa Redakce:
Medical Press, s.r.o., NEUMM, Boženy Němcové 1881/5, 120 00, Praha 2
Tel.: 224 240 832, Fax: 224 240 833

Vydavatel:
Medical Press s.r.o., V Zápolí 1262/28, 141 00 Praha 4

Šéfredaktor: Mgr. Jana Dosoudilová
tel.: 737 203 166
e-mail: j.dosoudilova@neumm.cz

Odborný redaktor: MUDr. Juraj Minárik
e-mail: redakce@neumm.cz

Manažer marketingu a inzerce: Miroslav Horbas
tel.: 731 907 320
e-mail: m.horbas@neumm.cz

Grafická úprava: Martin Něrgeš

Tisk: Tiskárny Havlíčkův Brod, a.s.

Objednávky inzerce: inzerce@neumm.cz

Webové stránky: www.neumm.cz

Zkratka pro citace: NEUMM

Toto číslo vychází: 4. 6. 2008

Excerpováno v Bibliografia Medica Čechoslovaca
ISSN:
1802-1298, MK ČR: E 15522
Distribuce:
Casus Direct Mail a.s., Žilinská 5, 141 00, Praha 4

Redakční rada

Předseda

as. MUDr. Martina Olejárová, CSc.

Členové

prof. MUDr. Vladimír Bartoš, DrSc. prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.
RNDr. Milada Dobíšová, DrSc. prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc.
prof. MUDr. Andrej Dukát, DrSc. doc. MUDr. Marek Trněný, CSc.
prof. RNDr. Ing. Stanislav Ďoubal, CSc. prof. MUDr. Jiří Vítovc, CSc.
prof. MUDr. Jaromír Hradec, CSc. prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc. jun.
prof. MUDr. Peter Krištúfek, CSc.
prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc. **Poradní sbor:**
prof. MUDr. Alois Martan, DrSc. MUDr. Miloš Bareš
PharmDr. Ján Mazag doc. RNDr. Petr Kleméra, CSc.
MUDr. Eva Medová MUDr. Richard Kobza
prof. MUDr. Václav Monhart, CSc. MUDr. Sylva Kobzová
prof. MUDr. Ján Murín, CSc. MUDr. Astrid Matějková
prof. MUDr. Jiří Neuwirth, CSc. MUDr. Ivo Minárik
doc. MUDr. Karel Němeček, CSc. MUDr. Aleš Omáčka
prof. MUDr. Igor Riečanský, CSc. MUDr. Petr Smejkal

Články uveřejněné v tomto časopise vyjadřují názory autorů. Redakce neodpovídá za správnost léčebných a diagnostických postupů popísovaných autory. Za obsah a zpracování reklamních sdělení odpovídá zadavatel. Redakce neodpovídá za kvalitu a účinnost výrobků a služeb nabízených v inzerátech a reklamách.

8 EURO TERAPIE

Kolombo Ivan a kol.

Robotické operace v urologii

19 EURO TERAPIE

Michal Mára

Léčba děložních myomů – Jsou nové alternativy skutečně přínosem?

24 EURO REVIEW

Daniela Fischerová

Význam ultrazvuku a dalších moderních zobrazovacích metod v onkogynekologii

37 EURO REVIEW

Kolombo Ivan a kol.

Infekce lidským papillomavirem (human papillomavirus – HPV)

48 EURO TERAPIE

Jana Heresová, CSc., Marie Vrzáňová

Léčba kombinovanými estrogen-gestagenními přípravky: hormonální antikoncepcie, hormonální substituce: rizika, přínos a perspektivy

57 EURO TERAPIE

Zlatko Pastor

Ženská sexualita a uropoetický systém

61 EURO DIAGNÓZA

Jan Krhut

Současné trendy v diagnostice a léčbě hyperaktivního měchýře

67 EURO REVIEW

Juraj Minárik

Bakteriální vaginóza a důležitost acidifikace poševního prostředí

77 EURO LIFE STYLE

Roman Kufa, Lukáš Frajer

Operace v oblasti genitálu

79 EURO VÝZKUM

Jiří Krýza

Marketingový průzkum ve zdravotnictví a farmaci – a proč se jej účastnit

81 EURO DESIGN

Jana Dosoudilová

Barevné inspirace v „Duhové ambulanci“ Interiér ve zdravotnictví, zaměřeno na gyniologickou ambulanci

Chcete se podělit s lékaři a lékárníky o nejaktuálnější novinky?

Chcete zviditelnit váš produkt?

Chcete samostatný reprint?

Počítejte s časopisem NEUMM v roce 2008 již teď!

Na následující období připravujeme tato téma:

Mediaplán časopisu NEUMM pro ročník 2008 až 2009

Číslo vydání	Měsíc vydání	Hlavní tematické celky
3/2008	září	Oftalmologie
		Stomatologie
		Psychiatrie
4/2008	říjen	Revmatologie, Neurologie
		Osteologie
1/2009	březen	ORL, Infektologie
		Alergologie
		Pneumologie
2/2009	květen	Onkologie, Hematologie
		Dermatologie
3/2009	září	Gastroenterologie
		Endokrinologie
4/2009	říjen	Kardiologie
		Diabetologie
		Pediatrie

Kontaktujte nás prosím na adresu:

MEDICAL PRESS s.r.o.

New EU Magazine of Medicine

Boženy Němcové 1881/5, 120 00 Praha 2

Tel: 224 240 832

Fax: 224 240 833

e-mail: info@neumm.cz

www.neumm.cz

Robotické operace v urologii

Kolombo Ivan a kol.

Robotická chirurgie pomocí daVinci systému (Intuitive Surgical®, USA) je v současnosti nejsofistikovanější technologií používanou v urologii. Integrací počítačových, digitálních a robotických technologií v tomto systému přinesla šanci na zlepšení výsledků náročných chirurgických výkonů. Jednou z největších výhod oproti standardní laparoskopii je trojrozměrné zvětšené zobrazení operačního pole v kombinaci s vlastními robotickými nástroji, které disponují technologií Endowrist®.

Léčba děložních myomů – Jsou nové alternativy skutečně přínosem?

Michal Mára

Děložní myomy patří k nejčastějším gynekologickým onemocněním a k vůbec nejčastějším ženským nádorům. Přestože se jedná o tumory biologicky benigní, z hlediska reprodukčního zdraví ženy představují závažnou a v některých případech jen obtížně řešitelnou diagnózu.

Význam ultrazvuku a dalších moderních zobrazovacích metod v onkogynekologii

Daniela Fischerová

Základem optimální léčby zhoubných nádorů je stanovení rozsahu onemocnění a biologického chování nádoru, které je definováno prognostickými parametry onemocnění.

Klinické stadium onemocnění je stanoveno na základě obligatorních vyšetření. Mezi obecná obligatorní vyšetření patří anamnéza, gynekologické vyšetření, skogram hrudníku a základní laboratorní vyšetření (KO, biochemie).

Infekce lidským papillomavirem (human papillomavirus – HPV)

Kolombo Ivan a kol.

Infekce lidským papillomavirem (human papillomavirus – HPV) patří mezi nejčastější sexuálně přenosné infekce (STD). Lidský papillomavirus je zodpovědný za vznik řady epitelálních lízí, a to především v anogenitální oblasti. Nejznámější jsou condylomata accuminata. Prevenční proti získání HPV infekce je očkování.

Léčba kombinovanými estrogen-gestagenními přípravky: hormonální antikoncepce, hormonální substituce: rizika, přínos a perspektivy

Jana Heresová, CSc., Marie Vrzáňová

Kombinovaná hormonální kontracepce je u nás nejpoužívanější antikoncepční metodou. V současné době užívá některý z přípravků kombinované hormonální antikoncepcie v České republice přibližně 34 % žen ve fertilním věku. Další významnou skupinou žen užívajících hormonální estrogenní nebo kombinovanou estrogen-gestagenní léčbu jsou ženy s estrogen-deficitním syndromem, ať už po chirurgické ovarektomii nebo ženy v menopauze.

Ženská sexualita a uropoetický systém

Zlatko Pastor

Urogenitální trakt má společný embryonální základ, cévní zásobení a inervaci ze stejných nebo vzájemně souvisejících center, je hormonálně dependentní na ženských pohlavních hormonech. Estrogenní receptory jsou v oblasti uretry, trigona a v menší míře i v těle močového měchýře a svalech pánevního dna. Dolní části močového a pohlavního ústrojí jsou v těsných vývojových a topografických vztazích. Sexuální aktivita může proto vyvolat problémy močového traktu a naopak. Tyto problémy jsou relativně časté.

Současné trendy v diagnostice a léčbě hyperaktivního měchýře

Jan Krhut

Hyperaktivní měchýř je charakterizován jako imperativní nucení na močení a/nebo únik moči s nebo bez netlumené kontrakce detrusoru močového měchýře při kompetentním sfinkterovém mechanismu. Stresová inkontinence je naopak charakterizována inkompetencí sfinkterového uzávěrového mechanismu. Diferenciálně diagnostické rozlišení hyperaktivního měchýře od stresové inkontinence má zcela zásadní význam, neboť se u každé z těchto jednotek uplatňují zcela jiné terapeutické koncepty.

Bakteriální vaginóza a důležitost acidifikace poševního prostředí

Juraj Minárik

Bakteriální vaginóza (BV) je nejčastější vaginální infekcí žen v reprodukčním věku. Podílí se na více než 50 % případů. Dochází příkaz k narušení rovnováhy poševního mikroprostředí ve smyslu zvýšení vaginálního pH nad 4,5, potlačení laktobacilové flóry a pomnožení především anaerobních bakterií. Nejnovějším trendem je snaha o snížení vaginálního pH a tím podpora kolonizace poševního epitelu přirozenými laktobacily. V rámci intenzifikace základní terapie BV lze k acidifikaci a stimulaci kolonizace nově využít vaginální krém s kyselým pH (VITAgyn C) s obsahem vitaminu C.

Operace v oblasti genitálu

Roman Kufa, Lukáš Frajer

Chirurgické zákroky v oblasti genitálu doprovázejí lidstvo v podobě rituálních zákroků již dlouhou dobu, ale poměrně stále častěji jsou dnes požadovány zákroky pro „vylepšení vzhledu intimních partií“, ať už z důvodu estetických či případně funkčních. Samostatnou kapitolou jsou rekonstrukční výkony u transsexuálů ve specializovaných centrech či rekonstrukce genitálí pro vrozenou či získanou vadu. Problematikou „chirurgie intimních míst“ se v současné době zabývá plastický chirurg, gynekolog či případně urolog dle zvyklostí pracoviště a indikací k výkonu.

Marketingový průzkum ve zdravotnictví a farmacii – a proč se jej účastnit

Jiří Krýza

Již celou řadu let je marketingový průzkum nedílnou součástí našeho života – ať se nám to někdy líbí více a někdy třeba i méně. Tím, jak se životní tempo stále více a více zrychluje, tak se vůbec nebudu divit, když mi většina z vás řekne, že se vám líbí spíše méně. Ale – ono skoro vše má někde své ale – můžeme se bez něho prostě úplně obejít?

Barevné inspirace v „Duhové ambulanci“

Interiér ve zdravotnictví, zaměřeno na gynekologickou ambulanci

Jana Dosoudilová

Interiér? Co přesně znamená slovo interiér a jaký význam má interiér pro náš život?

S interiérem se v průběhu našeho života setkáváme za dvou stran. Jednak jako tvůrci, když si zařizujeme vlastní byt či dům, a na druhé straně se každý den ocítáme v roli uživatele, diváka či kritika, když přijdeme do zaměstnání, na úřad, do kina, restaurace či k lékaři. Snahou majitelů zdravotnických zařízení, ambulancí by mělo být, vytvářet takové prostředí, ve kterém se návštěvník bude cítit příjemně a bezpečně, a přitom bude zajištěna vysoká funkčnost a odborná kvalita pracoviště.



Robotické operace v urologii

Robotic surgery in urology

Kolombo Ivan, Toběrný Michal, Černohorský Stanislav, Fidler František, Poněšický Jiří, Tobiáš Jan, Blažej Slavomír, Beňo Pavel, Kašík Josef, Bartůněk Milan

Centrum robotické chirurgie a urologie Nemocnice Na Homolce Praha

Klíčová slova: robotická chirurgie, daVinci robot, laparoskopie, rekonstrukční chirurgie, miniinvazivní chirurgie, onkochirurgie, karcinom prostaty, radikální prostatektomie, pyeloplastika, nefrektomie, resekce ledviny.

Souhrn

Robotická chirurgie pomocí daVinci systému (Intuitive Surgical®, USA) je v současnosti nejsofistikovanější technologií používanou v urologii. Integrací počítačových, digitálních a robotických technologií v tomto systému přinesla šanci na zlepšení výsledků náročných chirurgických výkonů. Jednou z největších výhod oproti standardní laparoskopii je trojrozměrné zvětšené zobrazení operačního pole v kombinaci s vlastními robotickými nástroji, které disponují technologií Endowrist®. Tato technologie přenáší dokonalý pohyb lidské ruky až na koncovou část nástrojů, které jsou dokonale ohnuté se sedmi stupni volnosti pohybu i v omezeném prostoru operačního pole. Díky této přednosti dochází ke zvýšení přesnosti a chirurgické dovednosti i u technicky velmi náročných operačních výkonů jako je například rekonstrukční chirurgie a uroonkologická operativa. Jako příklad lze uvést radikální prostatektomii pro karcinom prostaty, kdy tento výkon patří mezi nejnáročnější operační výkony. Miniinvazivní laparoskopická daVinci radikální prostatektomie se stala novým zlatým standardem pro chirurgické odstranění prostaty postížené lokalizovaným karcinomem a v současnosti je takto léčena v USA již drtivá většina nemocných. Také naše výsledky z Centra pro robotickou chirurgii a urologii v Nemocnici Na Homolce Praha potvrzují jasné benefit pro nemocného a pro společnost (kratší doba hospitalizace, rychlejší rekonvalescence, vyšší počet obnovení časné kontinence a erekce), podobně jako u řady dalších robotických výkonů. Tento jasné benefit z robotické chirurgie se netýká pouze onkourologických výkonů (nefrektomie, lymfadenektomie, adrenalektomie, resekce ledviny pro karcinom, nefroureterektomie atd.), ale jedná se také o jasné benefit z rekonstrukčních výkonů jako je třeba pyeloplastika apod. a samozřejmě také řada dalších odvětví gynekologie, onkochirurgie, kardiochirurgie, cévní chirurgie a bariatrické chirurgie atd. Díky technickým přednostem daVinci robotického systému je learning curve pro tyto nejnáročnější operační výkony výrazně kratší než u standardní laparoskopie, takže u řady velmi náročných operací, jako je třeba radikální prostatektomie, robotická chirurgie, velmi rychle nahrazuje otevřený a laparoskopický přístup.

Summary

Robotic surgery with daVinci system (Intuitive Surgical®, USA) is the most sophisticated medical technology in urology. Integration of modern computer technologies, digital imaging and robotic technologies are now bringing opportunities to improve results of surgical procedures. One of the greatest advantages (in comparison to standard laparoscopy) is that the image of the operation field is three-dimensional and magnified. Further major advantages are the instruments themselves. Laparoscopic instruments only allow for rotation and have only one joint. Robotic instruments with technology of Endowrist® not only mimic but even surpass the movements of a human hand, because all the joints are near the very tip of the instruments, allowing manoeuvres in the previously inaccessible spaces. This greatly enhances surgeon dexterity and precision and decreases the number of false movements. Robotic technology is ideally suited to decrease the technical difficulty in the most demanding urooncological and reconstructive procedures. daVinci radical prostatectomy is the new gold standard for minimally invasive surgical treatment of clinically localized prostate cancer. Our results from Centre of Robotic Surgery and Urology in Hospital Na Homolce Prague also confirm the benefits for patients after daVinci prostatectomy (shorter hospital stay, quicker convalescence, better early continence and potency rate) similarly for patients after another urologic robotic surgery procedures. This clear benefit is not only for oncurological surgery (robotic nephrectomy, lymphadenectomy, adrenalectomy, kidney resection, nephroureterectomy, etc.), but also for reconstructive urological surgery – pyeloplasty and also for oncogynaecological, oncosurgical, cardiothoracic and vascular reconstructive and bariatric procedures. The learning curve for robotic surgery is much shorter than its laparoscopic counterpart and skills are acquired faster avoiding the need for lengthy training in minimally invasive surgery. Robotic surgery with daVinci system have gradually switched many complex surgical procedures as radical prostatectomy from open and laparoscopic to the robotic approach.

Key words: robotic surgery, daVinci robot, laparoscopy, reconstructive surgery, minimally invasive surgery, oncological surgery, prostate cancer, radical prostatectomy, pyeloplasty, nephrectomy, kidney resection.

Úvod

Současná medicína a její úroveň vychází nejen z nových poznatků jednotlivých lékařských disciplín, ale je velmi silně provázána také s pokroky učiněnými v technických vědách. To platí především pro intervenční a chirurgické obory medicíny (3, 20, 30). Dramatické zlomové vývojové etapy v operační technice chirurgie a urologie nastávají zřídka. Jak již z historie víme, jsme my urologové trochu zvláštní druh a mnohdy předbíháme dobu. Právě urologové byli průkopníky endoskopické chirurgie již více než před sto lety. Bylo to v době, kdy platila pro většinu jiných chirurgických disciplín zásada, že čím větší operační řez, tím lepší operace. Urologický rezident Werner Forssman byl první, kdo provedl katetrizaci srdce zavedením uretrálního katétru vlastní brachiocefalickou žilou do pravé srdeční síně. (Se zpožděním se tak stal nositelem Nobelovy ceny, i když bezprostředním oceněním byl vyhazov za nerozumnost.) Frenetickým tempem urologové vyvinuli a do rutinní praxe zavedli perkutánní nefrolapaxii a extrakorporální litotrypsy rázovou vlnou. Po provedení laparoskopické cholecystektomie všeobecnými chirurgury, se Ralph Clayman stal propagátorem laparoskopické nefrektomie. Rovněž se hledala optimální minimální invazivní technika pro chirurgickou léčbu našeho nejčastějšího onkologického onemocnění – karcinomu prostaty (CaP). Protože standardní laparoskopická radikální prostatektomie je extrémně náročná a rutinně realizovatelná pouze malým počtem mimořádně nadaných chirurgů, hledala se další schůdnější cesta. Šance nastala po vyvinutí robotického operačního systému daVinci (Intuitive Surgical®, USA), jehož hlavní komponenty jsou patrné na obrázku 1. Tato brilantní technologie původně vyvinutá především pro minimálně invazivní kardiochirurgické výkony našla odezvu především u urologů, neboť otcem robotiky byl John Wickham z urologie v Londýnském Guy's Hospital. Prák-

Obr. 1: Jednotlivé hlavní komponenty robotického systému daVinci (Intuitive Surgical®, USA). Ovládací konzola robotického operátéra, pacientská konzola, přístrojová multifunkční sestava pro insufaci kapnoperitonea, zdroj studeného světla, elektrokoagulační a odsávací jednotka atd. na operačním sále pro robotickou chirurgii.



ticky současně Binder ve Frankfurtu se svým týmem po deseti hodinovém úsilí v květnu 2000 (7) a Meni Menon v Henry Ford Hospital v Detroitu provedli první úspěšné daVinci robotické prostatektomie. Během stáží, které jsme v poslední době absolvovali, jsme zjistili, že na pracovištích s rozvinutými robotickými programy ve Stockholmu, v Hamburgu a v USA naši zahraniční kolegové dobře vědí o prvních myšlenkách v tomto směru, které pocházejí právě z Čech od bratří Čapeků. Karel Čapek použil termín robot pro umělou inteligenci ve svém díle R.U.R. na doporučení svého bratra Josefa. Základem bylo slovenské slovo pro práci – robota.

Možnosti a limity laparoskopie

Poslední zásadní změnou v operační technice bylo zavedení laparoskopie v 90. letech minulého století, které tehdy způsobilo doslova revoluci. Zpočátku si řada chirurgů mysla, že se jedná v rámci chirurgických oborů o jakousi slepu, zato nákladnou cestičku. Dnes není v České republice jediné chirurgické pracoviště, které by nemělo k dispozici alespoň jednu laparoskopickou jednotku, přičemž cena nové jednotky se pohybuje od 2 do 10 milionů Kč. Nicméně i laparoskopie přes své zřejmé výhody má své limity. Problémem jsou zvláště některé nejnáročnější komplexní chirurgické a urologické výkony. Příkladem může být již zmíněná radikální operace pro karcinom prostaty. Jedná se o náročný onkochirurgický výkon, kdy vlastní prosta je poměrně špatně přístupná v hloubce malé pánve. Prosta je orgán bohatě vaskularizovaný a v její těsné blízkosti se nachází funkčně velmi důležité struktury jakými jsou svěrač močové trubice, posterolaterální nervově-cévní svazky, hrdlo močového měchýře a puboprostatická ligamenta. Bohužel je karcinom prostaty nejčastějším maligním onemocněním u mužů v řadě vyspělých zemí a také druhou nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění u mužů ve Spojených státech amerických a v řadě dalších zemí. V posledních desetiletích udělala medicína velké pokroky a řada dříve neléčitelných chorob byla zcela potlačena nebo je již moderní terapií dobře ovlivnitelná. Bohužel to neplatí zdaleka pro všechny nemoci nebo jejich pokročilejší stadia. Právě toto platí také u pokročilého karcinomu prostaty se vzdálenými metastázami, kdy již úplné vyléčení není možné. Úplné vyléčení je možné zatím pouze u lokalizovaného karcinomu prostaty.

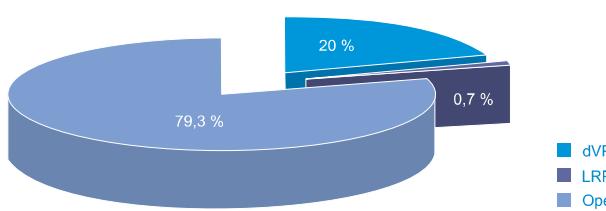
K pilířům léčebných možností lokalizovaného karcinomu prostaty patří léčba operační (5, 6, 8, 10, 15, 25), tedy radikální prostatektomie (vzhledem k tomu, že se spolu s prostatou odstraňují také semenné váčky bývá používán také termín radikální prostatovesikulektomie). Radikální prostatektomie je v současnosti standardním způsobem léčby a patří mezi nejčastější operační výkony prováděné v centrech zabývajících se uroonkologickou chirurgií. Nejrozšířenějším způsobem provedení radikální prostatektomie byl mnoho let celosvětově otevřený retropubický přístup. Vzhledem k omezenému pro-

storu operačního pole v hloubce malé pánve, značné vaskularizaci prostaty a intimnímu vztahu k již zmíněným funkčně důležitým strukturám (posteriorolaterální nervově-cévní svazky, svěračový komplex uretry a hrdlo močového měchýře) patří rozsáhlé onkochirurgické operace v oblasti pánve patří k nejobtížnějším výkonům. Logická snaha s využitím lepší vizualizace všech těchto struktur a minimalizace invazivity pro nemocného vedla k rozpracování metody laparoskopické radikální prostatektomie s využitím zvětšení operačního pole pomocí videořetězce. Při dlouhých a náročných operacích jako je třeba laparoskopická radikální prostatektomie však vystal problém s nestabilním obrazem při třesu asistenta držícího kameru. K nejznámějším propagátorům v Evropě, kteří k držení a pro manipulaci kamery během výkonu využívali hlasem ovládaný robotický systém Ezop patří Guillonneau a Vallancien (13). Přes postupný další rozvoj laparoskopických technik patří provedení radikální prostatektomie touto metodou k nejnáročnějším a nejobtížnějším v urologii (12) a vyžaduje značné nároky na celý operační tým s poměrně dlouhou dobou výuky zvládnutelnosti („learning curve“). **Tato extrémní náročnost je příčinou proč zůstává laparoskopická radikální prostatektomie standardně prováděná pouze na menším počtu pracovišť.**

Rozvoj robotiky

Technická náročnost složitých rekonstrukčních a uroonkologických výkonů je hlavním důvodem proč zde má konvenční laparoskopie své limity (30, 37). Následující grafy (obr. 2, obr. 3, obr. 4, obr. 5) ukazují, že v USA je již pouze minimum těchto náročných operací (např. radikální prostatektomie a resekční pyeloplastika) provedeno konvenční laparoskopii či otevřeně a standardní miniinvazivní technikou se pro tyto náročné výkony stává provedení pomocí nejmodernějšího robotického operačního systému daVinci (Intuitive Surgical®, USA). Během pouhých dvou let se robotická daVinci radikální prostatektomie a řada dalších náročných výkonů v USA a řadě dalších zemí stala novým zlatým standardem léčby a v současnosti je již takto léčena většina nemocných.

Obr. 2: Situace v USA za rok 2005 hodnotící procento provedených radikálních prostatektomií (RP) pro karcinom prostaty jednotlivými operačními technikami (dVP = robotická RP, LRP = laparoskopická RP, Open = otevřená RP). Extrémní náročnost radikální prostatektomie je příčinou proč zůstává konvenční laparoskopická radikální prostatektomie standardně prováděná pouze na menším počtu pracovišť a pro menší počet nemocných, jak ukazuje tento graf pouze 0,7 % laparoskopicky provedených radikálních prostatektomií v USA za rok 2005.

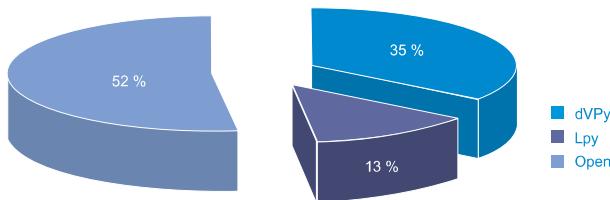


Obr. 3: Vývoj situace v USA za rok 2007 hodnotící procento provedených radikálních prostatektomií (RP) pro karcinom prostaty jednotlivými operačními technikami (dVP = robotická RP, LRP = laparoskopická RP, Open = otevřená RP). Roboticky je v USA prováděno v současnosti již více než 60 % všech radikálních prostatektomií. Během pouhých dvou let se robotická daVinci radikální prostatektomie v USA a řadě dalších zemí stala novým zlatým standardem léčby a v současnosti je již takto léčena většina nemocných.

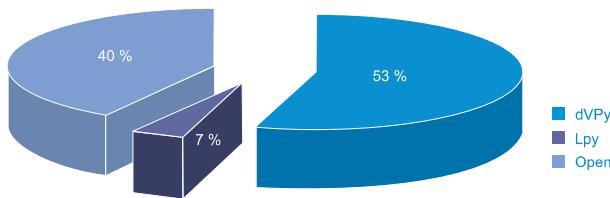


Obdobná situace jako u radikální prostatektomie se v urologii týká také některých náročných výkonů v oblasti ledvin a horních močových cest. Příkladem lze uvést situaci při řešení obstrukční hydronefrózy. Standardním způsobem léčby byla po mnoho let otevřená resekční pyeloplastika. Rovněž zde je provedení rekonstrukční fáze výkonu rigidními laparoskopickými nástroji složité a otevřené a laparoskopické výkony jsou v tomto případě nahrazovány sofistikovanější technologií, kterou je robotická (20, 23) resekční pyeloplastika. Obrázek 4 ukazuje pouze 13 % laparoskopicky provedených resekčních pyeloplastik v USA za rok 2005. Obrázek 5 zobrazuje situaci v USA za rok 2006, kdy již byla většina resekčních pyeloplastik provedena roboticky s daVinci technologií.

Obr. 4: Graf ukazuje pouze malé procento laparoskopicky provedených resekčních pyeloplastik (Py) v USA za rok 2005 (dVPy = robotická Py, Lpy = laparoskopická Py, Open = otevřená Py).



Obr. 5: Vývoj situace v USA pro rok 2006 hodnotící procento provedených resekčních pyeloplastik (Py) jednotlivými operačními technikami (dVPy = robotická Py, Lpy = laparoskopická Py, Open = otevřená Py). Roboticky bylo v roce 2006 v USA provedeno více než 50 % všech resekčních pyeloplastik.



Centrum robotické chirurgie a urologie Nemocnice Na Homolce Praha

Počet robotických výkonů celosvětově dále dramaticky narůstá (30). V roce 2005 bylo provedeno 26 811 robotických operací, v roce 2006 celkem 49 066 a v roce 2007 již více než 95 000 výkonů. Dobrým příkladem pro Českou republiku může být například Belgie, která má přibližně stejný počet obyvatel jako Česká republika a kde v současnosti bylo již instalováno 20 robotických systémů daVinci. Na základě zřejmých výhod

robotické chirurgie (tab. 1) a na základě prezentovaných dat a vlastních zkušeností proto Nemocnice Na Homolce pokračuje v intenzivním rozvoji robotické chirurgie, kdy právě Na Homolce bylo zatím provedeno nejvíce robotických operací v České republice (více než 550) a nemocnice disponuje již dvěma robotickými systémy. Nemocnice Na Homolce věnuje velkou pozornost nemocným s karcinomem prostaty a davinici robotická radikální prostatektomie (obr. 6.1–6.15.) je naší nejčastěji prováděnou operací. Mezi další důležité operace patří robotická pyeloplastika (Obr. 6.16–6.32.), robotické resekce ledvin pro karcinom, u kterých se nám v poslední době osvědčilo používání Habibova reseckního radiofrekvenčního nože (obr. 7. A–F) či radikální robotická nefrektomie pro karcinom ledviny, při které používáme Hemolock uzamykatelné klipy (Obr. 8. A–C). Právě v podmírkách České republiky se problematice karcinomu prostaty věnují přední odborníci (2, 6, 10) a velmi důležitá je léčba lokalizovaného onemocnění (8, 15, 18, 24), kdy je ještě možné úplně vyléčení. V minulosti nebyl tento problém doceněn, protože jak ukazují statistická data dochází k nárůstu výskytu tohoto onemocnění a bohužel také k nárůstu mortality na toto onemocnění v posledních letech – viz obrázek 9. V minulosti po otevřené radikální pros-

Tab. 1: Porovnání laparoskopie a robotiky

Laparoskopie	Robotika (da Vinci)
dvourozměrný obraz	trojrozměrný obraz
pevné (rigidní) instrumenty	ohuebné (flexibilní) instrumeny (wrist)
limitovaná ergonomika	výborná ergonomika
únavu (třes nástrojů)	eliminace fluktuací (třesu)
nestabilní držení kamery	klidný obraz
dlouhá „learning curve“	kratší „learning curve“

tatektomii bylo nutné ponechání močového katétru na dobu tří týdnů a výjimkou nebyla dvou- až třítýdenní hospitalizace. Po daVinci robotické radikální prostatektomii (obr. 10 z průběhu operace v Nemocnici Na Homolce) bylo možné výrazně zkrátit hospitalizaci, kdy řada našich nemocných v dobré kondici byla propuštěna do domácího ošetření již druhý až třetí pooperační den a po týdnu nastoupila do zaměstnání. Rovněž se významně zkracuje doba nutné katetrizace močového měchýře (10 dní) a nemocní dosahující rychleji obnovení močové kontinence a erekce (4, 13, 25, 28, 30, 31, 35). Právě lepší funkční výsledky přispívají k rychlému šíření robotické chirurgie.

Obr. 6.18–6.20: Incize peritonea ve spodině Douglasova prostoru a uvolnění semenných váčků a přilehlých úseků chámovodů.



Obr. 6.21–6.23: Incize peritonea nad močovým měchýřem a vstup do retropubického prostoru s oboustranným otevřením endopelvicke fascie.



Obr. 6.24–6.26: Preparace puboprostatických ligament a opichová ligatura Santorinského dorsálního venózníhoplexu.



Obr. 6.27: Oddělení baze prostaty od hrudí močového měchýře.



Obr. 6.28: Za-klipování postran-ních prostatických pediklů a jejich ostře přerušení bez užití termokoagulace.

Obr. 6.29: Přerušení podvázaného dorsálního venózníhoplexu a ostré přerušení uretry bez užití termokoagulace.

Obr. 6.30 a 6.31: Konstrukce anastomózy mezi uretrou a hrdlem močového měchýře pokračujícím stehem s užitím dvou jehel, jejichž vlákna jsou spolu svázána (Single knot technique).



Obr. 6.32: Odstranění preparátu z radikální prostatovesikulektomie v endobag extrakčním sáčku.

Obr. 6.15 a 6.16: Oboustranná pánevní lymfadenektomie v oblasti zevních ilických cév a obturátorové fossy (obturátorový nerv je patrný jako dolní hranice reseckního pole).



Obr. 6.18 a 6.34: zachycující základní fáze robotické nervy šetřící radikální prostatektomie (daVinci Intuitive Surgical, USA) pro lokalizovaný karcinom prostaty transperitoneální technikou z Nemocnice Na Homolce Praha.

Obdobné výhody jako u robotické radikální prostatektomie jsou patrné také pro další robotické výkony jako je například robotická resekční pyeloplastika (20, 23) – viz obrázky obr. 6.32 a obr. 6.33.

Obr. 6.35: Preparace subrenálního úseku močovodu. Exposure of the subrenal ureter



Obr. 6.37: Preparace ledvinné páničky. Exposure of the hydronephrotic renal pelvis



Obr. 6.39: Resekce hydronefrotické páničky a stenotického pelvi-ureterálního úseku močovodu (sec. Anderson-Hynes). Resection of the hydronephrotic renal pelvis



Obr. 6.41: Spatulizace již mak-roskopicky zcela normálního úseku subrenálního močovodu. Spatulization of the subrenal ureter



Obr. 6.43: Rekonstrukce s využitím atraumatického monofila-mentózního vstřebatelného stehu Monocryl® technikou single-knot pokračujícího stehu se dvěma jehlami. Single-knot technique of the pelviureteral anastomosis with two needles



Obr. 6.36: Preparace oblasti stenotického pelviureterálního přechodu. Exposure of the subrenal ureter and renal pelvis



Obr. 6.38: Preparace a kompletní uvolnění hydronefrotické dilatované ledvinné páničky. Exposure of the hydronephrotic renal pelvis



Obr. 6.40: Odstranění resekované tkáně k histologickému vyšetření. Extraction of the specimen (part of the renal pelvis)



Obr. 6.45: Nejprve je prováděna satura zadní stěny anastomózy resekované páničky a močovodu. Reconstruction of the posterior side of pelviureteral anastomosis



Obr. 6.47: Sutura přední stěny anastomózy. Reconstruction of the anterior side of pelviureteral anastomosis



Obr. 6.46: Kompletizace zadní stěny anastomózy. Reconstruction of the posterior side of pelviureteral anastomosis



Obr. 6.48: Dokončení vodotěsné sutury v horní části resekované ledvinné páničky. Completion of the pelviureteral anastomosis



Obr. 6.49: Kompletně dokončená resekční pyeloplastika. Complete peroperative finding after dismembered pyeloplasty

Obr. 6.35–6.49: Zachycující základní fáze robotické resekční pyeloplastiky (daVinci Intuitive Surgical®, USA) pro hydronefrózu levé ledviny při stenóze pelviureterálního přechodu transperitoneální technikou z Nemocnice Na Homolce Praha.

Basic surgical steps of robotic dismembered pyeloplasty.

Obdobné výhody jako u robotické radikální prostatektomie jsou patrné také pro další robotické výkony jako je např. robotická resekční pyeloplastika (20, 23) – viz obrázky obr. 6.50 a obr. 6.51.

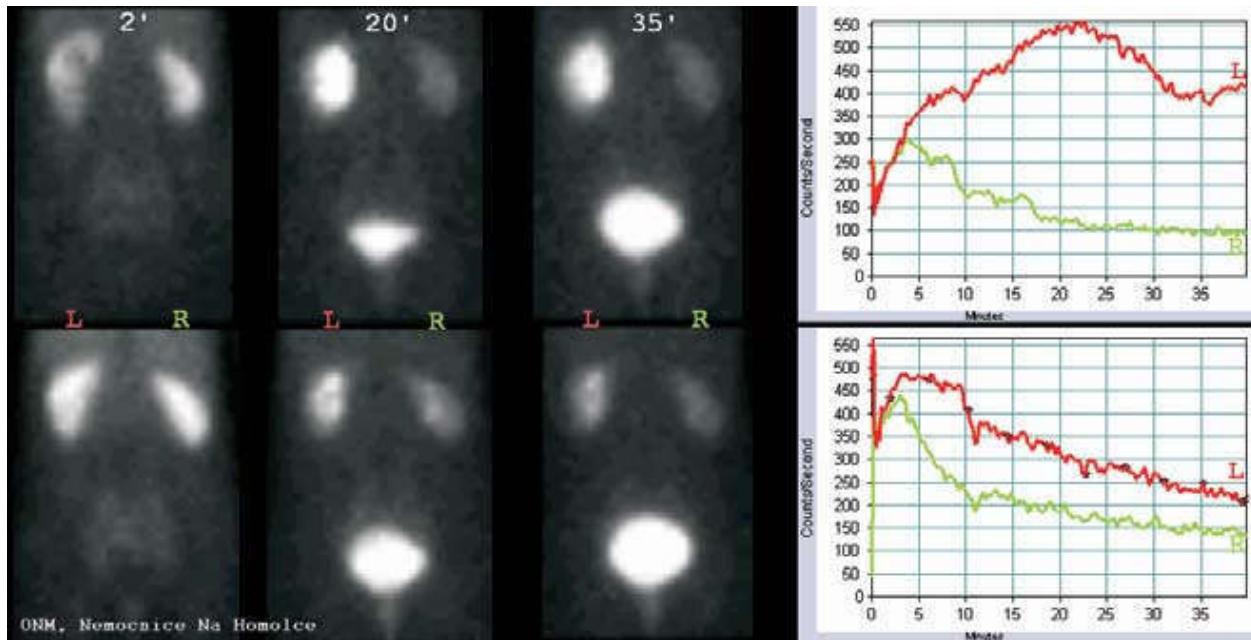
Obr. 6.50: Naše nemocná 3. den po provedení robotické resekční pyeloplastiky (daVinci Intuitive Surgical®, USA) pro hydronefrózu levé ledviny při stenóze pelviureterálního přechodu při propuštění do domácího ošetření.



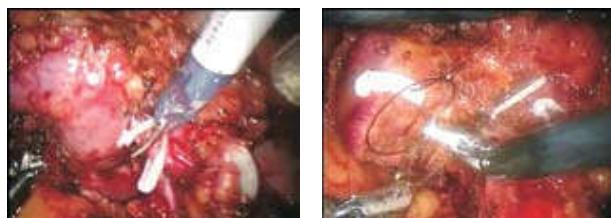
Obr. 6.44: Zahájení sutury anastomózy v dolním pólu spatulizovaného močovodu. Anastomosis starts in lower pole of the ureteric spatulization



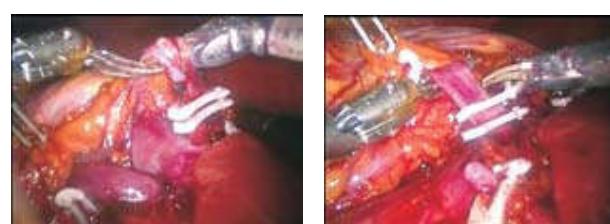
Obr. 6.51: Dynamická scintigrafie ledvin v zadní projekci po podání $99m\text{Tc}$ -DTPA před operací obstrukční hydronefroz lévě ledviny při stenóze pelviureterální junkce (nahoře) a po daVinci robotické resekční pyeloplastice (dole). Ve druhé minutě je zřejmá symetrická funkce parenchymu obou ledvin. Před operací vásne odtok z dutého systému levé ledviny (20. minuta) a ani po podání furosemidu nedochází k dostatečnému poklesu aktivity nad ledvinou (35. minuta a histogram – viz červená křivka v horní části obrázku). Nález svědčí pro obstrukční uropatií zatím bez známek poruchy funkce renálního parenchymu vlevo. Po operaci došlo k úplné normalizaci nálezu (viz červená křivka v dolní části obrázku). (Obrazová dokumentace zapůjčena s laskavým souhlasem doc. MUDr. Otakara Bělohlávka, CSc., přednosti PET-CT centra Nemocnice Na Homolce, Praha.)



Obr. 7 A, B, C Karcinom dolního pólu pravé ledviny u 58letého pacienta v CT zobrazení a v CT rekonstrukci řešený laparoskopickou daVinci roboticky asistovanou resekčí dolního pólu pravé ledviny s tumorem, kdy v první fázi vypräparována v hili pravé ledviny větev renální tepny pro dolní pól a tato selektivně klipována zamykacími Hemolock klipy.



Obr. 7D, E, F Dokončení operačního výkonu u stejného nemocného, kdy mezi Hemolock klipy ostře pířerušena větev renální tepny pro dolní pól a následně k resekcí dolního pólu pravé ledviny využit radiofrekvenční Habibův laparoskopický nůž, který zajišťuje dokonalou hemostázu v resekční linii. Na závěr výkonu provedena daVinci robotická vodotěsná sutura dolního kalichu pravé ledviny při zajištěné drenáži double pigtail uretrálním stentem. Foto z operačního videa.



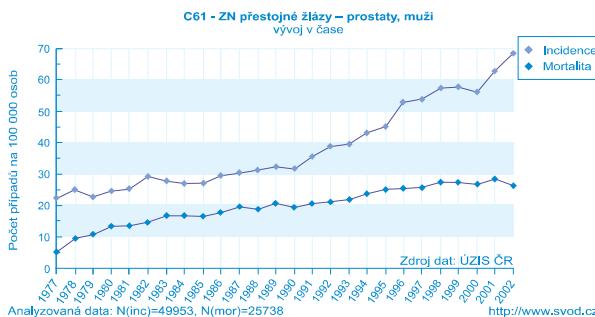
Obr. 8 A, B, C Technika laparoskopické daVinci roboticky asistované pravostranné nefrektomie u 46leté nemocné pro karcinom pravé ledviny se dvěma renálními tepnami a žilami se zachováním tradičního operačního principu radikálního uroonkologického postupu. V první fázi jsou vypräparovávány a mezi bezpečnostními zamykacími Hemolock klipy nejprve pířerušeny obě renální tepny. Následuje obdobné ošetření a ostré pířerušení obou renálních žil při jejich odstupu z vena cava inferior, kdy centrální pahýl všech magistrálních cév bezpečně zajištěn dvěma naloženými Hemolock klipy. Foto z operačního videa.

Právě sofistikovaný robotický systém může zlepšit individuální dovednosti chirurga díky eliminaci nechtěného třesu a vlivu narůstající únavy či možností nastavit přesnější pohyb instrumentů než vykonává samotná ruka operátéra.

Pro již výše zmíněnou operaci pro karcinom prostaty se využívá vějířovité rozmístění laparoskopických portů přibližně v úrovni umbiliku. Výsledný kosmetický efekt (obr. 11) zachycující pooperační incize u jednoho z našich pacientů po provedené daVinci robotické radikální prostatektomii a preparát radikálně odstraněné prostaty s karcinomem a se semennými váčky a přilehlými úsekůmi ductus deferens (obr. 12, obr. 13). Obdobně výhodný minimálně invazivní přístup je

patrný také při operačních výkonech na horních močových cestách a u obézních pacientů, jak ukazují obr. 14 a obr. 15. Při klasickém operačním přístupu u těchto extrémně obézních nemocných by délka potřebné incize pro otevřený výkon mohla dosahovat až 40–50 cm, což by výrazně zvyšovalo potřebu aplikace analgetik-anodyn v pooperačním období se všemi důsledky, a tak prodlužovalo rekovařescenci, délku hospitalizace apod.

Obr. 9: V České republice spolu se zvyšujícím se výskytem karcinomu prostaty bohužel také zatím narůstá počet úmrtí na toto onemocnění. Zdroj dat SVOD a ÚZIS ČR.



Obr. 10: První centrum pro robotickou chirurgii a urologii v České republice v Nemocnici Na Homolce Praha s nejmodernějším čtyřramenným robotickým systémem daVinci Intuitive Surgical®, USA.



Obr. 11: Náš nemocný 4. den po radikální roboticky provedené (daVinci Intuitive Surgical®, USA) radikální prostatektomii pro karcinom prostaty. Díky pouze zcela malým incizím je pooperační rekovařescence rychlejší a řadu nemocných s dobrým rodinným zázemím propouštíme do domácího ošetření již 3 nebo 4. pooperační den. Pooperační incize s typickým vějírovitým rozmištěním robotických portů pod úrovní umbiliku u našeho nemocného.

Obr. 12, Obr. 13: Preparát s kompletně odstraněnou prostatou postiženou karcinomem s přilehlými úseky semenných váčků a přilehlými úseky ductus deferens.



Budoucnost robotické chirurgie

V současnosti se ve světě ročně provede kolem 50 000 radikálních prostatektomií právě roboticky s použitím robotického systému daVinci (Intuitive Surgical, USA). Na základě

Obr. 14: Incize 3. den po roboticky (daVinci Intuitive Surgical®, USA) asistované resekci dolního pólu levé ledviny pro 3 cm velký karcinom ledviny u obézního 70 letého nemocného s řadou dalších přidružených onemocnění (hypertenze, hyperlipoproteinemie).

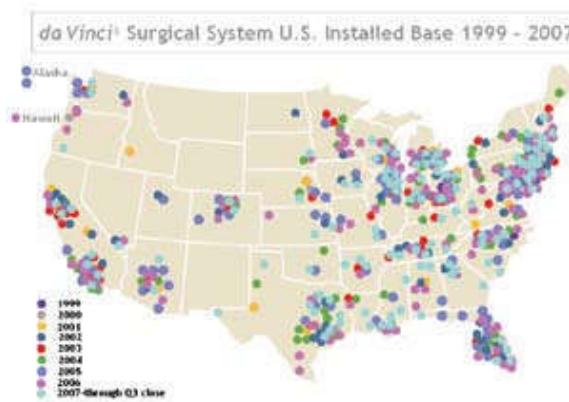
Obr. 15: Incize 3. den po roboticky (daVinci Intuitive Surgical®, USA) asistovaném odstranění levé nadledviny pro tumor u 58 leté nemocné s morbidní obezitou. Nemocný od prvního pooperačního dobu mobilní, renální funkce v normě, dobré obnovení mikního stereotypu a dobrá tolerance dietní zátěže. Hojení p.p.i. a nemocný 4. den po výkonu propuštěn do domácího ošetření. Právě u obézních nemocných a při použití klasického operačního přístupu musí být chirurgická incize poměrně dlouhá, aby umožnila dobrý přehled v oblasti struktur retroperitonea, což zpomaluje pooperační rekovařescenci nemocných. Robotické operace se jeví jako další slibná metoda pro léčbu uroonkologických malignit u těchto pacientů. Obdobně výhodně je použití robotického systému daVinci pro nemocné s morbidní obezitou při provádění bariatrických výkonů, po kterých dochází k výraznému snížení nadávky u těchto nemocných.



získaných výsledků ve světě dochází k dalšímu exponenciálnímu nárůstu počtu funkčních robotických jednotek ve světě. Například v USA bylo do dnešní doby instalováno více než 550 robotických systémů daVinci (obr. 16). Obdobně rychle se robotické operace prosazují také v Evropě, jak ukazuje následující schéma. V současnosti bylo v Evropě instalováno již více než 120 robotických systémů daVinci. Největší překážkou v plošném rozšíření robotické operativy zůstává ekonomická dostupnost celého systému (cca 55 mil Kč). Nicméně dle současných světových trendů se nejedná o nepřekonatelnou bariéru. Navíc, jak se zdá například ze zdravotnického systému v USA, který klade velký důraz na ekonomické hodnocení jednotlivých postupů a technologií, může se pohled na robotiku jevit velmi příznivě i v hledisku cost-effectivity. Použití robotického systému kupříkladu pro radikální prostatektomii sice znamená signifikantní navýšení přímých nákladů na jeden výkon oproti klasicky provedené operaci, ale další úspory díky miniinvazivitě výkonu (kratší doba hospitalizace, menší spotřeba analgetik, rychlejší rekovařescence nemocných, menší počet transfuzí, kratší doba ponechání močového katétru po výkonu atd. ve srovnání s klasickým výkonem) vedou pouze k minimálnímu navýšení celkové ceny při radikální prostatektomii, kdy v průměru se jedná asi o pouhých 150 USD (27). Nemocnice, které mají již delší zkušenosti s RCh, pak úspěšně aplikují tuto metodu pro většinu (až 100 %) svých nemocných, jak ukazuje následující obrázek 17.

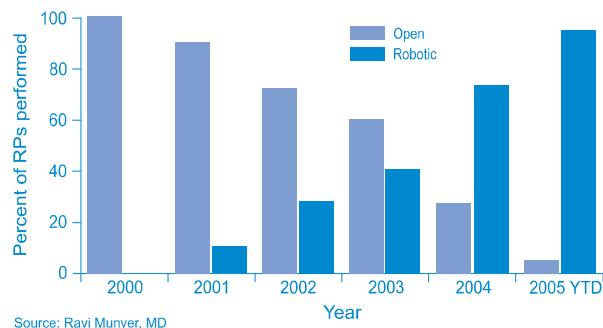
Vzhledem k tomu, že výsledky robotických operací v urologii dosahují a v některých parametrech překonávají výsledky

Obr. 16: Přehled o budování center robotické chirurgie v USA, kdy je v současnosti v provozu již více než 550 robotických systémů daVinci. Obdobný rychlý trend budování center robotické chirurgie je také patrný ve většině zemí Evropy.



Obr. 17: Některá centra v zahraničí, která mají již delší zkušenosti s robotickým výkonem již u výkonu typu radikální prostatektomie prakticky 100% přešla na robotický způsob výkonu. Změna je díky menší invazivitě výkonu a lepším výsledkům v některých parametrech této metody. Reprezentativní ukázkou je Urologické oddělení v Hackensack University, New Jersey, USA, které jsem měl možnost osobně navštívit.

Open vs. robotic RP: 2000–2004



dřívějších postupů, dochází ve vyspělých zdravotnických systémech k jejich rychlému uplatňování v klinické praxi. Jako příklad lze uvést velmi dobré výsledky časné kontinence po robotickém výkonu při přímém porovnání všech tří operačních postupů provedení radikální prostatektomie na základě dosud publikovaných výsledků. Výsledky kontinence se jeví na pracovištích s další zkušeností lepší při hodnocení časné a definitivní kontinence právě u roboticky provedených výkonů (tab. 2.), kde je dosahována až 98% úspěšnost (16, 29, 30, 35). Naše zkušenosti rovněž podporují přínos robotického systému při provedení radikální prostatektomie (18, 24).

Rozvíjet robotickou chirurgii na základě mezioborové spolupráce má smysl. Kromě urologie (4, 16) a nemocných s karciinem prostaty z ní samozřejmě profituje i břišní, gynekologická, cévně-rekonstrukční chirurgie (33), pediatrická chirurgie, kardiochirurgie (9) a hrudní chirurgie (11). V oblasti hrudní chirurgie se používá termín „RATS – Robotic Assisted Thoracic Surgery“. Předpokládá se, že RATS se bude týkat větších zákroků v pleurální dutině, tedy anatomických plních resekci, zákroků na bránici a zákroků v mezihrudí (jícnová chirurgie, chirurgie thymu, nádory mezihrudí). Bude se jednat

Tab. 2: Srovnání výsledků kontinence po provedení otevřené, laparoskopické a robotické radikální prostatektomie (4, 13, 25, 28, 30, 31, 35, 39) na základě již publikovaných výsledků. Výsledky kontinence se jeví na pracovištích s delší zkušeností lepší při hodnocení časné a definitivní kontinence právě u roboticky provedených výkonů, kde je některými autory dosahována až 98% úspěšnost.

Surgeon	3 mo	6 mo	12 mo
Walsh (Open)	54 %	80%	93%
Abbau Laparoscopic	58%	69%	78,4%
Guillonneau Laparoscopic	N/A	N/A	85,5 %
Passweiler Laparoscopic	54%	74%	97%
Menon (Robotic)	N/A	96%	N/A
Locke (Robotic)	92,9%	94,9%	97,4%
Ahlering (Robotic)	76%	91%	94%
Patel (Robotic)	78%	89%	98%

tedy o operace složitější, kde bude využito RCh. V oblasti břišní chirurgie pak oblast chirurgie zažívacího traktu, bariatrické chirurgie pro obezitu apod. Nově jsou zaváděny ORL operace pomocí robotického systému daVinci transorálním přístupem. První zkušenosti z Centra pro robotickou chirurgii a urologii Nemocnice Na Homolce, v souladu s výsledky ze zahraničních pracovišť, potvrzují možnost miniinvazivního přístupu při provedení náročných onkochirurgických a bariatrických výkonů při použití daVinci robotického operačního systému. Specialisté z Centra robotické chirurgie Nemocnice Na Homolce Praha pomáhají uvádět tyto moderní technologie do praxe také v dalších zemích Evropy (obr. 18 a obr. 19).

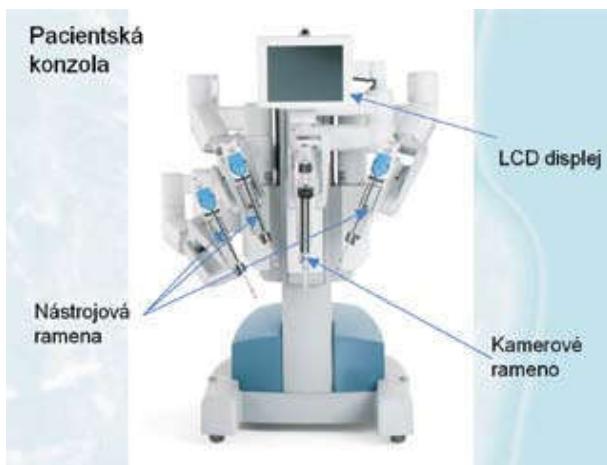
Obr. 18. Specialisté z Centra robotické chirurgie Nemocnice Na Homolce Praha ve spolupráci s členy výboru Robotické společnosti ČR pomáhají uvádět tyto moderní technologie do praxe také v dalších zemích Evropy. Dne 4. 10. 2007 tým prof. Prudkova ve spolupráci s robotickým týmem z Nemocnice Na Homolce Praha pod vedením Dr. Kolomba provedl první robotickou operaci v Ruské Federaci.



Obr. 19. Slavnostní zahájení provozu 1. Centra Robotické Chirurgie v Ruské Federaci a provedení 1. robotické operace za účasti ministra zdravotnictví a dalších čelních představitelů vládní administrativy a medicínských odborníků Ruské Federace i ze zahraničí. Profesor Prudkov v 1. Oblastní nemocnici Sverdlovské oblasti v Ekaterinburgu s asistencí českého robotického týmu.



Obr. 20: Zobrazení jednotlivých hlavních komponent pacientské robotické konzoly nejmodernějšího robotického systému daVinci S (Intuitive Surgical®, USA).



Obr. 21. Základní prvky ovládaci konzoly robotického systému daVinci (Intuitive Surgical®, USA).



Obr. 22: Výborná ergonomika ovladačů robotického systému daVinci (Intuitive Surgical®, USA) a dokonale ohuebné (flexibilní) instrumety (technologie – endowrist) umožňuje přenést pohyb lidské ruky a zápěstí i do špatně přístupných a omezených oblastí například v oblasti malé pánev, podbráničních prostor nebo hrudníku. Výsledný pohyb může být dokonce přesnější, protože chirurg může použít zjemnění pohybu například v poměru 5:1. To znamená, že chirurg provede velmi jemný a přesný pohyb operačním nástrojem 5 mm, ale při zmíněném nastavení jej robotický systém daVinci dále zjemní a zpřesní na pohyb pouhého jednoho millimetru.



Další akcelerace vývoje robotické chirurgie pokračuje ve zlepšování a zdokonalování jednotlivých komponent daVinci robotického systému nyní pod označením S, jak ukazují obrázky jednotlivých komponent (obr. 20–22), což přispívá k bezpečnému průběhu i velmi náročných výkonů a dalšímu rychlému rozšířování robotických systémů do rutinní klinické praxe.

Literatura

1. Abbou, C. C.; Hozek, A.; Salomon, L.: Laparoscopic radical prostatectomy with a remote controlled robot. *J Urol* 2001, 165: 1964–1966.
2. Adam, Z.; Vorlíček, J.; Čermák, A. et al.: Nádorové markery. In: Adam, Z.; Vorlíček, J. et al.: Obecná onkologie. Brno: Masarykova universita 2004: 98–107.
3. Ahlering, T. E.; Skarecky, D.; Lee, D.; Clayman, R. V.: Successful transfer of open surgical skills to a laparoscopic environment using a robotic interface: initial experience with laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol* 2003, 170: 1738–1741.
4. Ahlering, T. E.; Woo, D.; Eichel, L.; Lee, D. I.; Edwards, R.; Skarecky, D. W.: Robot-assisted versus open radical prostatectomy: A comparison of one surgeon's outcomes. *Urology* 2004, 63: 819–822.
5. Aus, G.; Abbou, C. C.; Pacik, D. et al.: Guidelines EAU pro diagnostiku a terapii karcinomu prostaty. *Urol. Listy* 2003, 1: 31–69.
6. Babjuk, M.; Matoušková, M.; Novák, J.: Zhoubné nádory prostaty; 17–27, In: Doporučené diagnostické a léčebné postupy u urologických nádorů, Galén, 2003.
7. Binder, J.; Kramer, W.: Robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU International* 2001, 87: 408–410.
8. Breza, J.; Bolješíková, E.; Kliment, J.: Liečba lokalizovaného karcinomu prostaty. In: Kliment, J.; Horňák, M.: Karcinóm prostaty. Martin: Osveta 1999: 159–193.
9. Černý, Š.; Ticháček, D.; Marounek, J.; Doubek, D.; Jehlička, P.; Horáková, S.: Kardiochirurgické aplikace robotického systému daVinci. II. mezinárodní kongres robotické chirurgie, Brno, 16. 10. 2007.
10. Dvořáček, J.; Šafařík, L.: Nádory prostaty. Terapie. In: Dvořáček, J.; Babjuk, M., et al.: Onkurologie. Galén a Karolinum 2005, 318–332.
11. Espat, N.; Jacobsen, G.; Horgan, S. et al.: Minimally invasive treatment of esophageal cancer: laparoscopic staging to robotic esophagectomy. *Cancer J* 2005, 11: 10–17.
12. Filipenský, P.; Kolombo, I.: Robotická laparoskopická radikální prostatektomie. *Urol. pro Praxi* 2007, 1(Suppl A): 67.
13. Guillonneau, B.; Vallancien, G.: Laparoscopic radical prostatectomy: The Montsouris experience. *J Urol* 2000, 163: 418–422.
14. Hozek, A.; Zaki, S. K.; Samadi, D. B.; Salomon, L.; Lobontiu, A.; Lang, P.; Abbou, C. C.: Robotic assisted kidney transplantation: An initial experience. *J Urol* 2002, 167: 1604–1606.
15. Jarolím, L.: Radikální retropubická prostatektomie. In: Žaloudík, J.; Vyzula, R.: Edukační sborník XXX. Brněnské onkologické dny. Brno 2006, Masarykův onkologický ústav, 193–194.
16. Kaul, S.; Bhandari, A.; Hemal, A. et al.: Robotic radical prostatectomy with preservation of the prostatic fascia: a feasibility study. *Urology*, 2005, 66, 1261–1265.

17. Klener, P.; Abrahámová, J.: Karcinom prostaty. In: Klener P. Klinická onkologie. Praha: Galén 2002: 452–460.
18. Kočárek, J.; Kóhler, O.; Belej, K.; Drlík, P.; Kaplan, O.; Otava, Z.; Pokorný, J.; Kastnerová, A.: Roboticky asistovaná extraperitoneální radikální prostatektomie. Čes. Urol 2006; 2(X): 33. Abstrakta: Výroční konference České urologické společnosti ČLS JEP, České Budějovice 11.–13. 10. 2006, Abstrakt 35.
19. Kolombo, I.; Beňo, P.; Poněšický, J.; Toběrný, M.; Černohorský, S.; Bartůněk, M.; Tobiáš, J.: Our first experience with preservation of the prostatic fascia (veil of Afrodita) during of daVinci robotic laparoscopic radical prostatectomy. Eur Urol Meetings 2007, Abstracts of the EAU 7th Central European Meeting 26–27 October 2007, Zagreb, Croatia, Vol. 2, Issue 7, Abstract 123.
20. Kolombo, I.; Beňo, P.; Toběrný, M.; Bartůněk, M.; Tobiáš, J.: daVinci laparoskopická pyeloplastika – naše první zkušenosti. I. kongres robotické chirurgie, Brno 24. 10. 2006.
21. Kolombo, I.; Beňo, P.; Toběrný, M.; Bartůněk, M.; Tobiáš, J.: Laparoskopická robotická daVinci radikální prostatektomie – naše první zkušenosti. Urol pro Praxi, 2007, roč. 8, č. 1, 20–26.
22. Kolombo, I.; Beňo, P.; Toběrný, M.; Bartůněk, M.; Tobiáš, J.: Naše první zkušenosti s robotickou daVinci laparoskopickou pyeloplastikou. Urol pro Praxi, 2007, roč. 8, č. 2, 87–90.
23. Kolombo, I.; Beňo, P.; Toběrný, M.; Bartůněk, M.; Tobiáš, J.: Our initial experience with robotic laparoscopic pyeloplasty. Eur Urol Meetings 2006, Abstracts of the EAU 6th Central European Meeting Prague, Czech Republic, Vol. 1, Issue 1, Abstract 123.
24. Kolombo, I.; Beňo, P.; Toběrný, M.; Bartůněk, M.; Tobiáš, J.: Our initial experience with robotic laparoscopic radical prostatectomy. Eur Urol Meetings 2006; Abstracts of the EAU 6th Central European Meeting Prague, Czech Republic, Vol. 1, Issue 1, Abstract 139.
25. Kolombo, I.; Beňo, P.; Toběrný, M.; Bartůněk, M.: Nerve sparing robotic radical prostatectomy- our technique and experience. European Robotic Urology Symposium (ERUS). Sweden, Stockholm, September 7–9, 2006. All the presentations available at: http://www.karolinska.se/templates/Page____69397.aspx
26. Kolombo, I.; Beňo, P.; Toběrný, M.; Černohorský, S.; Bartůněk, M.; Tobiáš, J.: Robotická daVinci radikální prostatektomie – zhodnocení našich prvních zkušností. Trendy v urológii 2007, 2: 9–15.
27. Menon, M.: Robotic radical retropubic prostatectomy. BJU International 2003, 91: 175–180.
28. Menon, M.; Hemal, A. K.; Tewari, A.; Shrivastava, A.; Bhandari, A.: The technique of apical dissection of the prostate and urethrovesical anastomosis in robotic radical prostatectomy. BJU Int 2004, 93: 715–719.
29. Menon, M.; Tewari, A.; Peabody, J. O.; Shrivastava, A.; Kaul, S.; Bhandari, A. et al.: Vattikuti Institute prostatectomy, a technique of robotic radical prostatectomy for management of localized carcinoma of the prostate: experience of over 1100 cases. Urol Clin North Am 2004, 31: 701–717.
30. Patel, V. R.: Robotic Urologic Surgery. Springer-Verlag London Ltd. 2007.
31. Rassweiler, J.; Sentker, L.; Schulze, M. et al.: Laparoscopic versus open radical prostatectomy: a comparative study at a single institution. J Urol 2003, 169: 1689–1693.
32. Šařík, L.; Dvořáček, J.: Využití robotiky v urologii. Robotická urologie – klinický seminář Urologické kliniky VFN a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy Praha. 2. 11. 2006 Praha.
33. Štádler, P.: Roboticky asistované cévní rekonstrukce – výsledky a komplikace u 40 pacientů. I. kongres robotické chirurgie, Brno 24. 10. 2006.
34. Tewari, A.; Raman, J. D.; Chang, P.; Rao, S.; Divine, G.; Menon, M.: Long-term survival probability in men with clinically localized prostate cancer treated either conservatively or with definitive treatment (radiotherapy or radical prostatectomy). Urology 2006, 68: 1268–1274.
35. Tewari, A.; Shrivastava, A.; Menon, M. and members of the VIP Team: A prospective comparison of radical retropubic and robot-assisted prostatectomy: experience in one institution. BJU International 2003, 92: 205–210.
36. Toběrný, M.; Beňo, P.; Kolombo, I.; Tobiáš, J.: Our first experience with robotic system da Vinci in minimal invasive surgery. VIII. Slovak-Czech-Polish Symposium of Endoscopic Surgery, Žilina, Slovak Republik, 31. 1.–3. 2. 2006.
37. Toběrný, M.; Beňo, P.; Kolombo, I.; Tobiáš, J.: První rok provozu Centra robotické chirurgie NNH Praha. I. kongres robotické chirurgie, Brno 24. 10. 2006.
38. Tobiáš, J.; Toběrný, M.; Beňo, P.; Černohorský, S.; Kolombo, I.: Dvouleté zkušenosti s daVinci LSGE (lap. sleeve gastrectomy) a daVinci LMGB (lap. minigastric bypass) v léčbě morbidní obezity. II. mezinárodní kongres robotické chirurgie, Brno 16. 10. 2007.
39. Walsh, P. C.; Marschke, P. L.: Intussusception of the reconstructed bladder neck leads to earlier continence following radical prostatectomy. Urology 2002, 167 (Suppl.): A631.

MUDr. Kolombo Ivan, FEBU
 Centrum robotické chirurgie a urologie
 Nemocnice Na Homolce Praha
 Roentgenova 2
 150 30 Praha 5
 Czech Republic
 e-mail: kolomboi@seznam.cz
 ivan.kolombo@homolka.cz
 tel: + 420 724 314 097

Léčba děložních myomů – Jsou nové alternativy skutečně přínosem?

as. MUDr. Michal Mára, CSc.

Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Úvod

Děložní myomy patří k nejčastějším gynekologickým onemocněním a k vůbec nejčastějším ženským nádorům [2]. Přestože se jedná o tumory biologicky benigní, z hlediska reprodukčního zdraví ženy představují závažnou a v některých případech jen obtížně řešitelnou diagnózu. Problém je poslední dobou akcentován tím, že plánované rodičovství se v ekonomicky vyspělých zemích výrazně posouvá do pozdějšího věku u stále vyššího procenta žen. Přitom věk a nuliparita patří k významným rizikovým faktorům výskytu myomů [13, 22].

V léčbě myomů jsme v posledních letech svědky prudkého vývoje. Ten se týká více terapeutických směrů, avšak zejména léčby invazivní (nefarmakologické), zachovávající dělohu. Na této takzvané konzervativní léčbě („uterus sparing therapy“) se dnes podílí nejen gynekologové, ale velmi výrazně i intervenční radiologové. Hlavní „boom“ se datuje od poloviny 90. let minulého století, kdy byla poprvé popsána katetrizační léčba myomů intraarteriální, embolizací (UAE) [25]. Navíc plánované těhotenství dnes často nebývá jediným důvodem k žádosti o konzervativní výkon; i u nás přibývá žen, přejících si zachování dělohy nejen aby se vyhnuly radikální operaci, ale i z důvodů psychologických a sociálních.

Kromě UAE přibyla ke klasickým postupům let minulých (abdominální hysterektomie, abdominální myomektomie, pouhé sledování) řada metod nových, které budou v dalším textu systematicky zařazeny a diskutovány. Přestože i v oblasti léčby radikální (hysterektomie) lze zaznamenat vývoj a novinky, zůstane toto sdělení zaměřeno na léčbu šetřící dělohu.

Léčba resekční (myomektomie)

Enukleace či extirpace myomu byla v minulosti jedinou dostupnou, kauzální léčbou zachovávající dělohu. Přesto byla využívána poměrně zřídka pro svoji invazivitu (většinou prováděna z laparotomie), oblíbenost

vyčkávacího postupu (zkušenosť s úspěšnými graviditami i při velkých myomech), menší využívání přesných diagnostických metod (vaginální ultrasonografie, MRI), obecně menší zájem o reprodukční aspekty oboru (absence účinných metod léčby sterility, tj. metod asistované reprodukce) a často přečeňované riziko hysterektomie. Zatímco ještě koncem 90. let byla laparotomická myomektomie na našem velkém, klinickém pracovišti prováděna přibližně pětkrát ročně, dnes provádíme myomektomii laparoskopickou (LM) nebo otevřenou, laparotomickou („open myomectomy“, OM) v průměru pětkrát týdně.

Kompletní odstranění myomu/ů bylo a přes existenci nových alternativ léčby nadále je metodou volby, zejména u myomů solitárních a k operaci příznivě lokализovaných [16, 20]. Klinické i reprodukční výsledky po myomektomii jsou dobré a frekvence závažných komplikací, jako ruptura dělohy nebo nutnost hysterektomie, nízká [6, 14]. Umístění myomu, nejen ve vztahu k jednotlivým vrstvám stěny děložní, ale i ve smyslu topografickém (vztah k hraně děložní a blízkým strukturám cévního a močového systému, k adnexům, rektu apod.), je klíčovým faktorem při rozhodování o typu léčby, a to v řadě případů podstatnějším než velikost nádoru. U myomů více než 50 % objemu lokalizovaných v děložní dutině provádíme hysteroskopickou čili transcervikální resekci (TCRM), u myomů stopkatých, uložených na zevním povrchu dělohy, laparoskopickou resekci myomu. Tyto operace patří k těm technicky snazším a pro dělohu nejšetrnějším, kdy delší interval mezi operací a případným těhotenstvím není nutný. U ostatních myomů, více či méně převážně lokalizovaných intramyometrálně, lze provést LM nebo OM. Ty naopak patří k výkonům obtížným (zejména laparoskopická sutura stěny děložní) a přibližně šestiměsíční interval před otěhotněním je vhodný. Často užívané dělení myomů na submukozní, intramurální a subserozní je někdy zavádějící a mnohými nesprávně chápáné a výše uvedené popisy lokalizace myomu tak může zabránit nedozuměním. Sami někdy používáme namísto výše uvedených termínů transmurální pro myomy zaujímající (přes hranu děložní) přední i zadní stěnu dělohy. Enukleace těchto myomů je technicky velmi obtížná a ve většině případů laparoskopicky jen těžko realizovatelná, nehledě na jejich velikost.

Kontroverze, zda provést OM nebo LM, sice přetrvávají i dnes, obecně je však LM uznávána za metodu volby pro její podstatně nižší invazivitu a srovnatelné klinické i reprodukční výsledky [6, 27]. LM má samozřejmě své limity dané velikostí (v literatuře kolísá mezi 7–10 cm), uložením (dle některých autorů kontraindikovány k LM myomy istmické či cervikální, event. i myomy, při jejichž enukleaci lze předpokládat široké otevření dutiny) a počtem myomů (LM jen zřídka možná u více než tří objemných myomů) a v neposlední řadě také zkušeností operatéra s endoskopickou suturou a laparoskopí vůbec [3, 18, 26]. I TCRM má svá omezení, a to především velikost myomu, kde u objemných (nad 5–6 cm) je i u převážně nitroděložní lokalizace většinou vhodnější volit primárně LM či OM, přestože při ní dojde k penetraci do dutiny. Nezřídka je přesné umístění myomu/ů až překvapivým nálezem peroperačním (kombinace hysteroskopie a laparoskopie), a proto je vždy vhodné připravit operační tým na všechny varianty výkonu, včetně eventuální kombinace LM s výkonem okluzivním (viz níže). Otázka, u kterých žen před plánovanou graviditou intervenovat a u kterých doporučit otěhotnět s myometem, je komplikovaná a obsáhlá natolik, že by sama vydala na samostatný článek, a tak nezbývá než v tomto odkázat na literaturu [15, 30].

Okluzivní léčba myomů

Mezi okluzivní metody řadíme UAE a laparoskopickou okluzi děložních tepen (LUAO), tedy variantu radiologickou a chirurgickou. Obě metody patří k výkonům s minimální invazivitou (témař nulová krevní ztráta, krátkodobá hospitalizace i celková rekovařence, absence sutury dělohy) s tím, že UAE sice nevyžaduje celkovou anestezii, ale je spojena s výraznou ischemickou bolestí a tedy vysokou spotřebou analgetik. S těmito nepříznivými jevy LUAO tak výrazně spojena nebývá, avšak jde zase o technicky náročný, endoskopický, retroperitoneální výkon s rizikem poranění struktur v blízkosti uterinních arterií (ureter, obturátorní nerv, velké cévy pánve, aj.) [11]. Na rozdíl od myomektomie nedojde ke kompletnej eradicaci myomu, avšak v optimálním případě pouze k jeho zmenšení a ústupu přidružených obtíží. Výhodou okluzivních metod je „systémový“ charakter jejich účinku, a tím jejich využitelnost u myomů mnohočetných a/nebo k enukleaci nevhodně lokalizovaných. Radiologická léčba navíc není limitovaná některými nepříznivými faktory pro léčbu chirurgickou, jako je například obezita či anamnéza opakováných břišních operací. Z těchto faktů logicky vyplývá vhodná indikační skupina pacientek pro okluzivní výkony. Přestože jsou obě metody zdánlivě obdobné tím, že bilaterálním zásahem na úrovni uterinních tepen

způsobují devaskularizaci či ischemii myomu/ů, je v jejich mechanismu účinku podstatný rozdíl. Při takzvané limitované UAE (s ponecháním volného toku v obou hlavních kmenech uterinní arterie), jež by měla být preferována zejména u mladých žen plánujících graviditu, radiolog pod skiaskopickou kontrolou zavede mikrokataér až za odstup cerviko-vaginální větve a.uterina a teprve zde vypustí do krevního toku speciální, kalibrované mikročástice. Ty jsou pak poměrně selektivně „vychytány“ nízkoodporovým cévním řečištěm myomu („pseudopreference toku“) a myomy tím vyrazeny z perfuze. LUAO spočívá v přerušení hlavních kmenů uterinních arterií těsně za jejich odstupem z a.iliča interna a je založena na poznatku, že nádorová tkáň leiomyomů je výrazně více náchylná k třeba i dočasné nebo parciální ischemii než zdravé tkáně dělohy [31]. Dostatečná perfuze dělohy po LUAO bývá zajištěna z ovariálních a vaginálních cévních pletení a z kolaterál.

Zatímco výsledkem UAE bývá nejčastěji hyalinní nekróza myomu, spekuluje se u LUAO více než o nekróze o programované smrti buněk myomu, tedy o apoptóze [7, 23]. Obavy o nechtěnou ischemii i zdravých tkání dělohy a insuficienci placenty po okluzivní léčbě se, alespoň z dosavadních studií, nepotvrzují [8, 24]. Zdá se však, že nekróza myomu po UAE, byť selektivní a cílená pouze na tumor, může výrazně limitovat fertilitu těchto žen, pokud nekrotický myom komunikuje s děložní dutinou [16]. V posledních letech byl vypracován i nový, vaginální přístup k chirurgické okluzi děložních tepen, spočívající v pouze dočasné okluzi speciálním nástrojem k několikahodinové komprese uterinních arterií za asistence dopplerovské ultrasonografie [31]. Podobně byly nedávno popsány první zkušenosti s katetrizační okluzí děložních tepen, kdy namísto klasické embolizace mikročesticemi byly použity cévní spirálky („coils“) [4].

Jiné alternativy konzervativní léčby

V 90. letech minulého století byla pozornost soustředěna na různé varianty laparoskopické myolyzy, tedy destrukce nádorové tkáně myomů působením vybrané energie [19]. Ani elektromyolyza, ani použití laseru či jiné laparoskopicky asistované techniky (kryomyolyza, radiofrekvenční ablance) se však nedočkala většího rozšíření a významu. Na podobném principu jsou založeny techniky nově používané intervenční radiology (zatím ve fázi pilotních studií u premenopauzálních žen, již neplánujících graviditu), jejichž výhodou je asistence těchto perkutánních, myolytických výkonů moderními zobrazovacími metodami (nejčastěji MRI), tedy absence laparoskopické intervence a celkové anestezie [10].

Nové směry lze sledovat i v léčbě farmakologické. Přestože se v otázkách etiologie děložních myomů stále více zdůrazňuje role genových mutací a růstových faktorů [29], je vliv ovariálních steroidů i dnes považován za důležitý [17]. Proto je medikamentózní léčba myomů téměř synonymem léčby hormonální. Velké naděje byly před nedávnem vkládány do inhibitorů steroidogeneze (danazol) a především do agonistů gonadoliberinu (GnRHa), které navozují farmakologickou menopauzu. Ta je pochopitelně spojena s rizikem osteoporózy a dalšími nežádoucími, klimakterickými účinky, a tak je v kombinaci s dlouhodobým podáváním GnRHa používána estrogenně/gestagenní substituce nebo tibolon („add back therapy“), ev. antiestrogeny (tamoxifen) či selektivní modulátory estrogenových receptorů (SERM, raloxifen) [21]. Dnes se GnRHa, a nověji i antagonisté GnRH, používají především k tříměsíční předoperační přípravě za účelem zmenšení myomů před myomektomií nebo hysterektomií [12]. Perspektivou farmakoterapie leiomyomů jsou selektivní modulátory progesteronových receptorů (SPRM) a inhibitory aromatáz [5, 28].

Stále reálnější budoucností léčby myomů a humánní medicíny vůbec je genová terapie. V posledních letech byly popsány slibné výsledky vektorové léčby, využívající adenoviry nebo herpes simplex virus-thymidin kinázu (HSV-TK) a gancyclovir (GCV) k takzvané „suicide gene“ terapii a vysoké expresi „gap-junction“ proteinů v nádorové tkáni, byť dosud pouze na krysích modelech či humánních buněčných kulturách. Použitím mutovaného genu pro dominantní-negativní estrogenový receptor lze v buňkách leiomyomu ovlivnit proliferaci, apoptózu, metabolismus estrogenů, formaci extracelulární matrix i aktivitu receptorů progesteronu A i B [1, 9].

Závěr

Konzervativní léčba děložních myomů je a bude velmi aktuálním tématem gynekologie a reprodukční medicíny. Na jedné straně je zde stále větší počet kandidátů takové léčby, na straně druhé rychle se rozšiřující spektrum možných postupů a často velmi komplikované rozhodování o adekvátním řešení. Řada metod je zatím poměrně mladých a neotestovaných v kvalitních klinických studiích; objektivní porovnání vybraných metod léčby je navíc složité pro častou nehomogennost souborů (odlišný význam různých nálezů myomů) a sledovaných parametrů (klinické výsledky, reprodukční výsledky).

Dosud platí, že v případě méně objemných myomů, nedeformujících dutinu u asymptomatických žen (absence silného děložního krvácení) bez anamnestické

zátěže (sterilita, potraty), je vhodné doporučit brzy otěhotnět, a to bez předchozí intervence. Naproti tomu u pacientek s objemným myomem solitárním (či pouze jedním objemným, dominantním myomem a dalšími nesignifikantními) je metodou volby myomektomie. Okluzivní metody léčby myomů jsou vhodnou léčbou u žen s pokročilými nálezy, rizikových k myomektomii (mnohočetné či nepříznivě lokalizované myomy) a často je používáme v kombinaci s léčbou resekční. Vhodným postupem u některých pacientek je kombinace GnRHa s následnou laparoskopickou myomektomií. V mnoha případech je definitivní rozhodnutí o léčbě ponecháno až na peroperační rozvahu operátorů při hysteroskopii a laparoskopii. Perspektivou v léčbě děložních myomů mohou být některá nově používaná farmaka, nové techniky z oblasti intervenční radiologie (perkutánní destrukční metody) a minimálně invazivní chirurgie (tranzitorní okluze děložních tepen) a především genová terapie.

Nové alternativy léčby myomů jsou nesporně přínosem, již proto že rozšiřují spektrum možností o postupy s minimální invazivitou, a to především u nálezů, nevhodných k léčbě dosud standardní, tedy myomektomii. Je však třeba k nim přistupovat s rozvahou a diferencovaně, neprosazovat jedinou metodu jako suverénní, alespoň prozatím, v přísně selektovaných případech. Rozhodně je vhodné je provádět na pracovištích s dostatečnými zkušenostmi s indikacemi, výkony samotnými i řešením případných neúspěchů či komplikací.

Literatura

1. Al-Hendy, A.; Salama, S.: Gene therapy and uterine leiomyoma: a review. *Hum Reprod Update* 2006, 12: 385–400.
2. Baird, D. D.; Dunson, D. B.; Hill, M. C.; Cousins, D.: High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol*. 2003, 188: 100–107.
3. Bajekal, N.; Li, T. C.: Fibroids, infertility and pregnancy wastage. *Hum Reprod Update* 2000, 6: 614–620.
4. Cunningham, E.; Barreda, L.; Ngo, M.; Terasaki, K.; Munro, M. G.: Uterine artery embolization versus occlusion for uterine leiomyomas: a pilot randomized clinical trial. *J Minim Invasive Gynecol* 2008; 15: 301–307.
5. DeManno, D.; Elger, W.; Garg, R. et al.: Asoprinsil (J867): a selective progesterone receptor modulator for gynecological therapy. *Steroids* 2003, 68: 1019–1032.
6. Dubuisson, J. B.; Fauconnier, A.; Chapron, C.; Kreiker, G.; Norgaard, C.: Reproductive outcome after

- Iaparoscopic myomectomy in infertile women. J Reprod Med 2000, 45: 23–30.
7. Dundr, P.; Mára, M.; Mašková, J.; Fučíková, Z.; Povýšil, C.; Tvrďík, D.: Pathological findings of uterine leiomyoma and adenomyosis following uterine artery embolization. Pathol Res Pract 2006, 202: 721–729.
 8. Goldberg, J.; Pereira, L.; Berghella, V. et al.: Pregnancy outcomes after treatment for fibromyomata: uterine artery embolization versus laparoscopic myomectomy. Am J Obstet Gynecol 2004, 189: 18–21.
 9. Hassan, M. H.; Salama, S. A.; Arafa, H. M.; Hamada, F. M.; Al-Hendy, A.: Adenovirus-mediated delivery of a dominant-negative estrogen receptor gene in uterine leiomyoma cells abrogates estrogen- and progesterone-regulated gene expression. J Clin Endocrinol Metab 2007, 92: 3949–3957.
 10. Hindley, J. T.; Law, P. A.; Jockey, M. et al.: Clinical outcomes following percutaneous magnetic resonance image guided laser ablation of symptomatic uterine fibroids. Hum Reprod 2002, 17: 2737–2741.
 11. Holub, Z.: Obturator neuropathy after laparoscopic retroperitoneal surgery. Int J Gynaecol Obstet 2006, 95: 165–166.
 12. Lethaby, A.; Vollenhoven, B.; Sowter, M.: Efficacy of pre-operative gonadotrophin hormone releasing analogues for women with uterine fibroids undergoing hysterectomy or myomectomy: a systematic review. BJOG 2002, 109: 1097–1108.
 13. Lurie, S.; Piper, I.; Woliovitch, I.; Glezerman, M.: Age-related prevalence of sonographically confirmed uterine myomas. J Obstet Gynaecol 2005, 25: 42–44.
 14. Mára, M.; Fučíková, Z.; Kužel, D. et al.: Enukleace intramurálních děložních myomů u žen ve fertilním věku: střednědobé výsledky prospektivní klinické studie. Ceska Gynekol 2006, 71: 16–24.
 15. Mára, M.; Fučíková, Z.; Kužel, D.: Náhodný nález děložního myomu. Moderní Gynekologie a Porodnické 2007, 16: 324–329.
 16. Mára, M.; Mašková, J.; Fučíková, Z.; Kužel, D.; Belšan, T.; Sosna, O.: Midterm Clinical and First Reproductive Results of a Randomized Controlled Trial Comparing Uterine Fibroid Embolization and Myomectomy. Cardiovasc Intervent Radiol 2008, 31: 73–85.
 17. Marsch, E. E.; Bulun, S. E.: Steroid hormones and leiomyomas. Obstet Gynecol Clin N Am 2006, 33: 59–67.
 18. Nezhat, C.: The „cons“ of laparoscopic myomectomy in women who may reproduce in the future. Int J Fertil Menopausal Stud 1996, 41: 280–283.
 19. Nisolle, M.; Smets, M.; Malvaux, V.; Anaf, V.; Donne, J.: Laparoscopic myolysis with the Nd:YAG laser. J Gynecol Surg 1993, 9: 95–99.
 20. Olive, D. L.; Lindheim, S. R.; Pritts, E. A.: Non-surgical management of leiomyoma: impact on fertility. Curr Opin Obstet Gynecol 2004, 16: 239–443.
 21. Palomba, S.; Russo, T.; Orio, F. Jr. et al.: Effectiveness of combined GnRH analogue plus raloxifene administration in the treatment of uterine leiomyomas: a prospective, randomized, single-blind, placebo-controlled clinical trial. Hum Reprod 2002, 17: 3213–3219.
 22. Parazzini, F.; Negri, E.; La Vecchia, C.; Chatenoud, L.; Ricci, E.; Guarnerio, P.: Reproductive factors and risk of uterine fibroids. Epidemiology 1996, 7: 440–442.
 23. Park, K. H.; Kim, J. Y.; Shin, J. S. et al.: Treatment outcomes of uterine artery embolization and laparoscopic uterine artery ligation for uterine myoma. Yonsei Med J 2003, 44: 694–702.
 24. Pron, G.; Mocarski, E.; Bennett, J.; Vilos, G.; Common, A.; Vanderburgh, L.: Ontario UFE Collaborative Group. Pregnancy after uterine artery embolization for leiomyomata: the Ontario multicenter trial. Obstet Gynecol 2005, 105: 67–76.
 25. Ravina, J. H.; Herbreteau, D.; Ciraru-Vigneron, N. et al.: Arterial embolisation to treat uterine myomata. Lancet 1995, 346: 671–672.
 26. Ribeiro, S. C.; Reich, H.; Rosenberg, J.; Guglielminetti, E.; Vidali, A.: Laparoscopy myomectomy and pregnancy outcome in infertile patients. Fertil Steril 1999, 71: 571–574.
 27. Seracchioli, R.; Rossi, S.; Govoni, F. et al.: Fertility and obstetric outcome after laparoscopic myomectomy of large myomata: a randomized comparison with abdominal myomectomy. Hum Reprod 2000, 15: 2663–2668.
 28. Shozu, M.; Murakami, K.; Segawa, T. et al.: Successful treatment of symptomatic uterine leiomyoma in a perimenopausal woman with a nonsteroidal aromatase inhibitor. Fertil Steril 2003, 79: 628–31.
 29. Stewart, E. A.; Morton, C. C.: The genetics of uterine leiomyomata: what clinicians need to know. Obstet Gynecol 2006, 107: 917–921.
 30. Tulandi, T.: Treatment of uterine fibroids—is surgery obsolete? N Engl J Med 2007, 356: 411–413.
 31. Vilos, G. A.; Vilos, E. C.; Romano, W.; Abu-Rafea, B.: Temporary uterine artery occlusion for treatment of menorrhagia and uterine fibroids using an incisionless Doppler-guided transvaginal clamp: case report. Hum Reprod 2006, 21: 269–271.

Význam ultrazvuku a dalších moderních zobrazovacích metod v onkogynekologii

MUDr. Daniela Fischerová

Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Úvod

Základem optimální léčby zhoubných nádorů je stanovení rozsahu onemocnění a biologického chování nádoru, které je definováno prognostickými parametry onemocnění. Rozsah onemocnění je definován stadiem onemocnění (0–IV) dle FIGO klasifikace a TNM kategoriemi, které odpovídají stadiím dle FIGO (Benedet, 2000). V TNM-systému je nádor klasifikován podle velikosti primárního nádoru (T), stavu lymfatických uzlin (N) a přítomnosti vzdálených metastáz (M).

Klinické stadium onemocnění je stanoveno na základě **obligatorních vyšetření**. Mezi **obecná obligatorní vyšetření** patří anamnéza, gynekologické vyšetření, skiagram hrudníku a základní laboratorní vyšetření (KO, biochemie). Nádorové markery se obligatorně stano-

vují pouze při podezření na zhoubný nádor vaječníků.

Specifickou obligatorní a základní zobrazovací metodou v onkogynekologii je expertní ultrazvuk pánve a břišní dutiny (viz tab. 1). Počítacová tomografie (CT), magnetická rezonance (MR), ani pozitronová emisní tomografie (PET) nepatří mezi obligatorní vyšetření v diagnostice gynekologických nádorů, ale tvoří s klasickými zobrazovacími metodami skupinu metod fakultativních.

Fakultativní vyšetření slouží k stanovení prognostických faktorů a následnému plánování léčby. Tato vyšetření jsou využívána zvláště u pokročilých onemocnění, v případě inadekvátního operačního stagingu k stanovení postižení lymfatických uzlin v retroperitoneu, určení intraparenchymatního postižení apod.

Tab. 1: Přehled vyšetření při klinickém stagingu v onkogynekologii

Obligatorní vyšetření	Fakultativní vyšetření
Obligatorní obecná vyšetření: <ul style="list-style-type: none"> • anamnéza • interní a anesteziologické vyšetření • skiagram hrudníku • laboratorní vyšetření 	Endoskopické metody a klasické rentgenové metody: <ul style="list-style-type: none"> • uretrocystoskopie • rekto-/kolonoskopie • lymfografie • IVU
Obligatorní speciální vyšetření Expertní gynekologický ultrazvuk pánve a břišní dutiny, který zobrazí: <ul style="list-style-type: none"> • lokální rozsah nádoru • spádové uzliny • vzdálené metastazy 	Moderní zobrazovací metody: <ul style="list-style-type: none"> • CT • MR • PET • PET/CT
Nádorové markery: CA 125 [#]	Nádorové markery: dle typu nádoru*

Nádorové markery pouze u ovariálních nádorů, u mladých žen se připojují markery germinálních nádorů – LDH, CEA, AFP, hCG.

* **Nádorové markery:** SCC (spinocelulární karcinom vulvy, pochvy, děložního hrdla),

CA 125 (adenokarcinom děložního hrdla a endometria) a další (CA 72–4, CA 19–9, CEA).

Poznámka: Obecně je akceptováno využití ultrazvuku jako obligatorní metody v lokálním stagingu karcinomu vulvy (tříselné uzliny), karcinomu endometria (myometriální invaze) a diferenciální diagnostice ovariálních nádorů.

Jeho další využití v onkogynekologii závisí na přítomnosti erudovaného sonografisty v onkologickém centru.

Využití ultrazvuku ve stanovení rozsahu nádorového onemocnění v onkogynekologii

Cílem klinického stagingu je stanovit lokální rozsah onemocnění, včetně invaze do okolních struktur (stadium T), zjistit stav lymfatických uzlin (stadium N) a přítomnost vzdálených metastáz (stadium M) (viz tab. 2).

Tab. 2: Obligatorní vyšetření u jednotlivých nádorů v onkogynekologii

Zhoubný nádor	Lokální rozsah, lymfogenní šíření a vzdálené metastázování nádorů v gynekologii
Vulva	<p>Lokální rozsah:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uretra • Pochva • Anus, event. rektum <p>Spádové uzliny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inguinální <ul style="list-style-type: none"> - jednostranné (N1), oboustranné (N2) - povrchové a hluboké (Cloquetova uzlina) <p>Vzdálené metastázy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pánevní uzliny
Vagina	<p>Lokální rozsah:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Parakolpium • Uretra, event. močový měchýř • Rektum <p>Spádové uzliny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inguinální pro distální třetinu pochvy • Pánevní pro proximální dvě třetiny pochvy <p>Vzdálené metastázy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plíce, játra, kosti
Děložní hrdlo	<p>Lokální rozsah:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Volumometrie nádoru • Stromální invaze – uložení nádoru v hrdle, vzdálenost tumor–pericerikální fascie, vzdálenost tumor–vnitřní branka u fertilitu šetřících výkonů • Parametria <ul style="list-style-type: none"> - topografie – přední, postranní, zadní - laterálita – pravá, levá • Pochva • DDS • Vývodné cesty močové <p>Spádové uzliny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pánevní <p>Vzdálené metastázy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paraortální a mediastinální uzliny • Plíce a skelet
Děložní tělo	<p>Lokální rozsah:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Volumometrie nádoru • Invaze do myometria, vzdálenost tumor–seróza • Uložení nádoru v děložním těle <ul style="list-style-type: none"> – fundus, DDS • Postižení hrdla, ovarií <p>Spádové uzliny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pánevní • Paraortální • Inguinální <p>Vzdálené metastázy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plíce • Pochva

Lokální rozsah onemocnění (TNM klasifikace)

V rámci hodnocení lokálního rozsahu onemocnění se soustředíme zvláště na parametry uvedené v tabulce 2. Přínosu ultrazvukového vyšetření ve stanovení lokálního rozsahu onemocnění limitovaného na daný orgán se bude podrobněji zabývat následující kapitola (Využití ultrazvuku v diagnostice gynekologických

Zhoubný nádor	Lokální rozsah, lymfogenní šíření a vzdálené metastázování nádorů v gynekologii
Ovarium	<p>Diferenciální diagnostika benigních a maligních nádorů</p> <p>Porušení pouzdra nádoru</p> <p>Uni/bilaterální postižení ovaria</p> <p>Rozsah onemocnění:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Děloha – endometrium až seróza • Karcinomatóza • - viscerální, parietální • Omentální infiltrace <ul style="list-style-type: none"> - fokální (noduly), difuzní (plotna) - supra- a/nebo pouze infrakolické omentum • Implantacní metastázy <ul style="list-style-type: none"> - ledviny, játra, slezina a další • Vývodné cesty močové • Fluidothorax, ascites <p>Spádové uzliny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pánevní • Paraortální • Inguinální <p>Vzdálené metastázy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mediastinální uzliny • Plíce, játra, střevo, skelet, CNS, pankreas

Poznámka: Komplexní ultrazvukové vyšetření (pánev, břicho, retroperitoneum) je standardní součástí stagingového vyšetření. DDS – dolní děložní segment.

nádorů). U lokálně pokročilých onemocnění v páni je třeba zhodnotit i šíření nádoru do okolních struktur, nejčastěji močového měchýře a rekta.

Stanovení infiltrace pochvy

Infiltrace pochvy šířením nádoru per continuatem nebo implantacní je zastižena zřídka. Ve většině případů je pochva infiltrována šířením nádoru z děložního hrda. Transrekálně umístěnou ultrazvukovou sondou se hodnotí sonomorfologicky a dopplerovským porušením vrstev poševní stěny, posunlivost exofytického tumoru protrudujícího do pochvy proti stěně pochvy a jiné. Před zapojením dopplerovského vyšetření byla přesnost transrekálního ultrazvuku v hodnocení infiltrace pochvy 66,6 % (Tipaldi, 1991). Recentní data nejsou dostupná.

Literárně udávaná přesnost stanovení nádorové infiltrace pochvy magnetickou rezonancí je mezi 86–94 % (Michniewicz, 2001).

Stanovení poševní infiltrace počítačovou tomografií je často nadhodnoceno pro obtížné odlišení peritumorózního edému od nádorové infiltrace. Diagnostická přesnost se pohybuje mezi 67–82 % (Michniewicz, 2001).

Šíření nádoru do močového měchýře a močových vývodných cest

Při stanovení invaze do sousedních orgánů (močový měchýř a rektum) má zásadní význam ultrazvuk. Dle práce Dea dosáhlo ultrazvukové stanovení infiltrace močového měchýře u pokročilých karcinomů děložního hrdla stejně přesnosti jako CT vyšetření. Senzitivita, specificita a přesnost UZ versus CT byla 65 versus 80 %, 94 versus 92 %, 75 versus 85 %. V jiné práci byla srovnávána cystoskopie s transabdominálním ultrazvukem močového měchýře (De Jonge, 1995). Ultrazvuk ve srovnání s cystoskopíí dosáhl v diagnostice infiltrace močového měchýře senzitivitu 100 %, specificity 76,5 %, pozitivní prediktivní hodnoty 60,4 % a negativní prediktivní hodnoty 100 %. V obou pracích byl však využíván transabdominální ultrazvuk. Vyšší přesnosti ve stanovení infiltrace močového měchýře bylo dosaženo transvaginálním vyšetřením za použití tlaku sondy umístěné v přední poševní klenbě proti stěně močového měchýře v sagitálním řezu. Pohyblivost stěny močového měchýře byla hodnocena jako schopnost měchýře „klouzat“ po děložním hrdle při zatlačení sondy přes přední klenbu proti močovému měchýři. Pohyblivost byla považována za známku intaktní stěny močového měchýře. Transvaginální vyšetření bylo při stanovení infiltrace stěny močového měchýře přesnější (95 %) než CT (76 %), MR (80 %) i cystoskopie (86 %) (Iwamoto, 1994). Vysvětlením pro vyšší přesnost transvaginálního ultrazvuku, ve srovnání například s cystoskopíí, je schopnost ultrazvuku neinvazivně hodnotit jednotlivé stupně infiltrace stěny močového měchýře – porušení endopelvické fascie (stupeň 1), zesílení stěny močového měchýře (stupeň 2), změny sliznice močového měchýře (stupeň 3), nádorové

Tab. 3: Ultrazvukové hodnocení struktury a perfuze lymfatických uzlin

Ultrazvukové markery	Normální uzlina	Reaktivní uzlina	Infiltrovaná uzlina
Poměr délka/šíře	> 2	> 2	≤ 2
Echostruktura	Echogenní dřeň + hilus uzliny	Echogenní dřeň, ztráta echogenicity hilu uzliny	Ztráta echogenicity hilu i dřeně uzliny
Lymfoidní tkáň	Hypoecho genní	Hypoecho genní	Nehomogenní
Doppler	+/- Zásobení v hilu	+ Zásobení v hilu	+
			Smíšené zásobení (pouzdro + centrálně)

prominence do močového měchýře (stupeň 4) (Huang, 2006). Kombinací transvaginálního nebo transrekálního ultrazvuku a dopplerovského vyšetření se nadále zvyšuje

přesnost ultrazvukového vyšetření močového měchýře. Zvláště u lokálně pokročilého karcinomu děložního hrdla se můžeme setkat s obstrukcí močovodů. Pokud je překážka v blízkosti močového měchýře, zobrazíme megaureter transvaginální sondou. Transabdominální sondou v opačném směru můžeme sledovat dilatovaný ureter od ledviny směrem do pánve. Transabdominální ultrazvuk je efektivní a nenáročná metoda ve stanovení ureterální obstrukce u pacientů bez klinicky evidentní pánevní infiltrace. Dosahuje senzitivity 76,5 %, specifity 100 %, pozitivní prediktivní hodnoty 100 %, negativní prediktivní hodnoty 85 % a celkové přesnosti ve stanovení dilatace ureterů 90 % (Vanderpuy, 2002). Komplementární metodou pro zobrazení vývodných močových cest je CT vyšetření.

Šíření nádoru do rekta

Transrekální ultrazvuk je významným stagingovým vyšetřením u karcinomu rekta, kde velmi přesně hodnotí postižení jednotlivých vrstev stěny rekta (Votruba, 2002). Jeho přesnost je srovnatelná s MR, dosahuje 82 respektive 85 % (Fuchsberger, 2003). Pokud hodnotíme šíření nádorů gynekologických orgánů do rekta, zajímá nás porušení vrstev v opačném pořadí – od zevní hyper-echogenní vrstvy odpovídající vrstvě perirektálního tuku a serózy rekta směrem do lumen střeva. Invaze nádoru do rekta je detekována na základě vymízení echo-genní zevní vrstvy nejčastěji v oblasti přední stěny rekta. Transrekální ultrazvuk (TRUS) v predikci nádorového šíření do rekta využívá také urologové ve stagingu karcinomu prostaty, kde je přesnost TRUS ve srovnání s MR 89,2, respektive 80 % (Leibovici, 2005).

Postižení lymfatických uzlin (TNM klasifikace)

Ultrazvuk velmi přesně hodnotí vnitřní strukturu i nezvětšené uzliny a její perfuzi. Jsou definována kritéria pro hodnocení normální, reaktivní a nádorem infiltrované uzliny ultrazvukem (viz tab. 3).

Rozlišovací schopnost ultrazvuku klesá s hloubkou uložené uzliny, proto ultrazvuk dosahuje vynikající přesnosti v zobrazení povrchových uzlin – tříselních,

skalenových apod. (Hall, 2003). Hodnocení vnitřní struktury pánevních uzlin může být velmi přesné, pokud se daří pánevní uzliny zobrazit vysofrekvenční endoluminální (transvaginální nebo transrekální) sondou. Obecně je však ultrazvukové hodnocení uzlin v retroperitoneu limitováno akustickými poměry a kritériem nádorové lymfadenopatie bývá velikost uzliny, její tvar, echogenita a perfuze (viz tab. 4). Dle práce Vijaykumara dosáhl ultrazvuk v hodnocení pánevních uzlin senzitivity 66,7 %, specificity 78,3 % a přesnosti 76 %. Je zajímavé, že zatímco u štíhlých pacientek se zvyšuje přesnost ultrazvukového hodnocení retroperitoneálních uzlin, tak přesnost CT vyšetření klesá pro nepřítomnost kontrastního tuku. V některých centrech je využíván také peroperační ultrazvuk, kdy po otevření břišní dutiny je ultrazvuková sonda přiložena přímo na velké cévy. Intraoperační ultrazvuk má vysokou přesnost k vyloučení suspektních uzlin nad 5 mm (Ryo, 2008).

Nevýhodou CT a MR je výrazně omezená možnost diagnostikovat nádorové postižení v nezvětšených lym-

Tab. 4: Přesnost zobrazovacích metod v hodnocení pánevní a paraortální lymfadenopatie

Zobrazovací metoda	Senzitivita	Specificita
CT*	70–75	79–84
FDG-PET	79–84	95–99
LMG	77	98
UZ	67	78
Intraoperační UZ	91.4	69.5

fatických uzlinách, protože obě modality se opírají zejména o velikost uzlin. Ve stanovení nádorové infiltrace lymfatických uzlin dosahuje MR i CT podobné diagnostické přesnosti (Scheidler, 1997). CT v hodnocení pánevních versus paraortálních uzlin dosahuje senzitivity 70 versus 75 % a specificity 78 versus 81 % (Kuhns, 1989). Využití MR lymfangiografie (USPIO, ultrasmall superparamagnetic iron oxide) je slibnou metodou v detekci postižených lymfatických uzlin, včetně přítomnosti mikrometastáz, avšak zkušenosti s touto metodou v onkogyniologii jsou zatím malé.

FDG-PET je přesnejší ve stanovení extranodálního postižení než v detekci infiltrovaných lymfatických uzlin. Senzitivita, respektive specificita metody pro určení postižení pánevních uzlin se v publikovaných pracích pohybuje kolem 79 %, respektive 99 % a pro postižení paraortálních uzlin kolem 84 %, respektive 95 % (Havrilesky, 2005). Stoprocentní specificita byla popsána u postižení supraklavikulárních uzlin. FDG-PET tak umožňuje dosáhnout v hodnocení postižených uzlin v rámci vstupního stagingu výsledků, které jsou srovnatelné či lepší než anatomické zobrazovací mo-

dality MR a CT. Příčinou falešně negativních nálezů jsou především mikrometastázy, které jsou pod rozlišovací schopností dnešních skenerů. Naopak benigní zánětlivá aktivace pánevních a břišních lymfatických uzlin je vzácná, což v praxi vede k zanedbatelné falešné pozitivitě nálezů. Bylo doloženo, že akumulace FDG v uzlinách představuje velmi významný prognostický faktor. Lymfografie zobrazí, podobně jako UZ nebo MR – lymfangiografie, vnitřní strukturu i nezvětšené uzliny. Dosahuje specificity až 98 %. Je však využívána pouze výjimečně vzhledem k nutnosti invazivního přístupu. Další nevýhodou je, že se nezobrazí uzliny destruované nádorem nebo lymfatické cesty blokované nádorovými buňkami, což snižuje senzitivitu metody na 77 % (Piver, 1971).

Kromě zobrazovacích metod v detekci infiltrovaných spádových uzlin se podobně jako u karcinomu prsu, také u karcinomu vulvy a děložního hrdla využívá konceptu sentinelové uzliny. Mapování sentinelové uzliny (lymfoscintigrafie) je již součástí operačního nikoliv klinického stagingu.

*Přesnost MR a CT v hodnocení lymfadenopatie retroperitonea je obdobná.

Vzdálené metastázy (TNM klasifikace)

Játra a slezina

Ultrazvuk je nejčastěji využívaná zobrazovací modalita k vyšetření parenchymatálních orgánů. Přesně odliší přítomnost anechogenních cyst od hypoechogenních metastatických ložisek, a podobně spolehlivě stanoví přítomnost typického hemangiomu nebo typické fokální nodulární hyperplazie. Obecně má však konvenční ultrazvukové vyšetření nižší přesnost v diagnostice fokálních jaterních lézí ve srovnání s MR nebo CT (viz tab. 5). Jaterní léze mají typické známky perfuze i zesílení kontrastu v různých fázích vyšetření (arteriální, portální venózní a pozdní fáze), což je využíváno při MR nebo CT vyšetření s kontrastní látkou. Proto také využití ultrazvukových kontrastních látek významně rozšířilo možnosti diagnostiky fokálních lézí a přispělo k vysoké senzitivitě a specifitě ultrazvukového vyšetření, které je srovnatelné s CT a MR vyšetřením.

Ultrazvuk s kontrastní látkou je spolehlivou metodou v diferenciální diagnostice benigních a maligních paren-

Tab. 5: Srovnání moderních zobrazovacích metod v diagnostice jaterních fokálních lézí

k snížení počtu nekrotických vzorků během biopsie. Četné studie potvrdily význam ultrazvukových kontrastních látek v zobrazení jaterních fokálních lézí v onkologii jako neinvazivní a přesné metody. Na základě těchto

Zobrazovací metoda	Senzitivita (%)	Specificita (%)
MR	97	85
CT	80–90	90
UZ <i>UZ s kontrastní látkou</i>	61 92–94	80 87–96

chymatózních lózí, zobrazí přesně i drobná ložiska <1 cm, ventrálně nebo subkapsulárně uložené lóze a metastázy v blízkosti ligamentum teres hepatis (viz tab. 6) (Rettenbacher, 2007). Další přínos dopple-

Tab. 6: Role kontrastního ultrazvukového vyšetření (contrast enhanced ultrasound – CEUS), dopplerovská kontrastní látka II. generace (mikrobublinky obsahující sulfur hexafluorid, SonoVue®, Bracco, Itálie)

studií je doporučeno Evropskou organizací pro ultrazvuk v medicíně a biologii (The European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology – EFSUMB) provádět ultrazvukové kontrastní vyšetření jater u všech onkologických pacientů, pokud je konvenční ultrazvuk iater negativní.

Při suboptimálních akustických podmínkách, podobně jako u pacientů se závažnou steatózou jater nebo

Nejčastější využití ultrazvukového kontrastního vyšetření v onkogynekologii	
Diferenciální diagnostika benigních a maligních lézí v prsu, játrech	Navigace radiofrekvenční ablace jaterních metastáz a sledování efektu léčby
Diagnostika jaterních fokálních lézí: <ul style="list-style-type: none"> • hemangiomy • fokální nodulární hyperplázie • fokální steatóza • adenomy jater • hepatocelulární karcinom u pacientů s jaterní cirhózou • metastatické postižení jater • postižení jater pokročilým lymfomem • cholangiocelulární karcinom • další – absces, poranění jater 	
	Sledování efektu léčby – chemoterapie, biologická léčba aj.
	Zobrazení poranění jater, sleziny, ledvin po tupém abdominálním traumatu
	Intraoperační navigace při resekci jaterních metastáz
	Navigace biopsií s odlišením nekrotické a viabilní nádorové tkáně
	Detekce trombózy v portální žile nebo jaterních žilách
	Odlišení portální žilní trombózy od trombu nádorové tkáně
	Zobrazení infarktů v játrech, slezině a ledvinách

rovských kontrastních látek je v ozřejmění reziduálních ložisek v parenchymu jater po proběhlé chemoterapii, která by byla při nativním ultrazvukovém vyšetření hůře patrná. Očekává se přínos této metody také při hodnocení efektu biologické léčby. Kontrastního ultrazvukového vyšetření parenchymatálních orgánů lze využít i peroperačně při resekci jaterních metastáz. Je vhodnou metodou k navigaci radiofrekvenční ablaci jaterních metastáz a sledování efektu výkonu. Spolehlivě odliší viabilní tkáň od nekrotické, kdy zapojení kontrastních látek do intervenční ultrasonorografie, by mohlo přispět

s lézemi uloženými hluboko v játrech, klesá senzitivita ultrazvukového kontrastního vyšetření. Pokud ultrazvuk s podáním kontrastní látky nepřinese jednoznačné výsledky, je indikováno CT nebo MR a naopak. Intraparenchymatální metastázy především jater a sleziny detekuje MR s vysokou senzitivitou (97 %) a specificitou (85 %). Toho je dosaženo kombinací T1 a T2 vážených obrazů, speciálních sekvencí s potlačením tuku a postkontrastního dynamického vyšetření. Při vyšetření ložisek v játrech se standardně podává paramagnetická kontrastní látka a hodnocení

postkontrastních dynamických scanů je pro differenciální diagnostiku velmi důležité.

Také CT s kontrastní látkou má v hodnocení jaterního postižení vysokou senzitivitu (80–90 %) a specifitu (80 %) (Kuhns, 1989). Vyšetření se provádí opět s podáním kontrastní látky standardně ve fázi portálně venózní, v případech hypervaskulárních metastáz i ve fázi arteriální.

Pro posouzení přítomnosti jaterních metastáz má

Tab. 7: Přesnost stanovení inguinofemorální lymfadenopatie

Stanovení inguinofemorální lymfadenopatie	Senzitivita (%)	Specificita (%)
Fyzikální vyšetření	57	62
CT	58	75
MR	40–50	97–100
Lymfografie	77	98
PET	67	95
Ultrazvuk + biopsie uzliny	86	96
	93	100

FDG-PET dobrou senzitivitu i specifitu podobně jako CT a MR. Díky vzájemné kompenzaci nevýhod PET a CT lze navíc s hybridním FDG-PET/CT vyšetřením ještě o něco zvýšit spolehlivost hodnocení jaterních ložisek.

Využití ultrazvuku v diagnostice gynekologických nádorů *Zhoubný nádor vulvy*

Základní prognostické faktory u zhoubného nádoru (ZN) vulvy jsou velikost léze, hloubka invaze a postižení lymfatických uzlin. Diagnóza onemocnění i staging jsou založeny zvláště na klinickém vyšetření. Palpační hodnocení inguinofemorální lymfadenopatie je omezeno pouze na povrchové uzliny a má nízkou senzitivitu (57 %) a specifitu (62 %). Zobrazovací metody mohou doplnit informaci o lokálním rozsahu pokročilého nádoru s invazí do okolních struktur (uretra, pochva, konečník) z hlubokých inguinofemorálních uzlin nebo vzdálených – pánevních – uzlin. Tendence ke vzdálenému metastazování je vyšší u melanomů nebo sarkomů vulvy, kdy se využívají zobrazovací metody také k detekci vzdálených metastáz.

Ultrazvukové vyšetření

Inguinofemorální uzliny jsou dobře přístupné ultrazvukovému vyšetření. Využití vysokofrekvenčních sond umožnuje detektovat tříselné uzliny o velikosti 5 mm. Ultrazvuk hodnotí infiltraci lymfatických uzlin komplexně na základě stanovení poměru šíře a délky uzliny (ratio long/short axis <2), změny tvaru a echogene-

nity uzliny. Zároveň využívá dopplerovského hodnocení přítomnosti a distribuce novotvořených cév, čímž dosahuje senzitivity 86 % a specificity 96 % ve stanovení jejich postižení. Ultrazvuk je v současné době nejpřesnější stagingovou metodu pro zhodnocení stavu tříselních uzlin, a pokud je kombinován s biopsií uzliny tenkou jehlou, dosahuje senzitivity 93 % a specificity 100 % (viz tab. 7).

Transrektální ultrazvukové vyšetření využíváme v hodnocení lokálního šíření nádoru do měkkých tkání, uretry, močového měchýře, pochvy a rekta. Toto vyšetření

však vyžaduje dobrou erudici vyšetřujícího a může být nahrazeno magnetickou rezonancí.

Přínos ultrazvukového vyšetření ve stanovení metastazujícího onemocnění je orientační, přesnější je uplatnění počítačové tomografie, eventuálně magnetické resonance. Celkově však nádory zevních rodidel tvoří jen malou skupinu gynekologických nádorů, které jsou indikovány k CT a MR vyšetření.

Shrnutí – ZN vulvy

ZN vulvy patří mezi vzácné gynekologické nádory, tvoří 4–5 % gynekologických malignit. Klinický staging je založen na gynekologickém vyšetření a histopatologickém vyšetření primárního nádoru. Zobrazovací metody mají svoji významnou roli ve zhodnocení tříselních uzlin, které jsou důležitým prognostickým parametrem onemocnění. Dle současných znalostí je nejpravděpodobnější a nejdostupnější metodou ultrazvukové vyšetření třísel. Je vhodnou metodou i pro plánování radioterapie třísel, kdy přesně označí vzdálenost uzliny od kožního povrchu. Ultrazvukové vyšetření lze využít při stanovení lokálního rozsahu pokročilého ZN vulvy a orientačně v hodnocení vzdálených metastáz kombinací transrektálního a/nebo transvaginálního a transabdominálního vyšetření. Podobné přesnosti v posouzení lokálního šíření nádoru dosahuje magnetická rezonance. Naopak počítačovou tomografií s výhodou využíváme pro hodnocení vzdálených uzlin a parenchymatálních metastáz. Pozitronová emisní tomografie u tohoto typu nádoru není většinou



přínosem. Definitivní rozsah onemocnění stanoví chirurgický staging ZN vulvy (vulva, lymfatické uzliny), který byl definován v roce 1988.

Zhoubný nádor pochvy

Jedná se o vzácný nádor, který tvoří 1 % gynekologických malignit. Častěji se do pochvy nádory šíří sekundárně z vulvy a děložního hrdla nebo implantačně z karcinomu endometria a při gestační trofoblastické nemoci. Do pochvy se šíří také nádory uretry nebo močového měchýře, podobně se zde můžeme setkat se vzdálenými metastázami karcinomu plic a prsu.

Základní prognostické faktory jsou lokální rozsah onemocnění a postižení lymfatických uzlin. Diagnóza onemocnění i staging je založen nejen na klinickém vyšetření. Zobrazovací metody doplňují informaci o lokálním rozsahu nádoru a invazi do okolních struktur (paravaginální tkáň, uretra, močový měchýř, rektum) a hodnotí postižení spádových uzlin. Pro horní dvě třetiny pochvy jsou to pánevní uzliny, při postižení dolní třetiny pochvy věnujeme pozornost tříselným uzlinám. Tendence ke vzdálenému metastázování je vyšší u melanomů nebo sarkomů vulvy, kdy se využívají zobrazovací metody k detekci vzdálených metastáz.

Shrnutí – ZN pochvy

U ZN pochvy se kromě obligatorních obecných vyšetření využívá zobrazovací diagnostiky k stanovení lokálního rozsahu onemocnění, včetně zobrazení regionálních lymfatických uzlin. Nejčastěji využíváme kombinace transrekálního a abdominálního ultrazvuku a/nebo magnetickou rezonanci. Pro hodnocení postižení vzdálených uzlin a metastáz je vhodnou metodou CT vyšetření.

Zhoubný nádor děložního hrdla

Karcinom děložního hrdla je v celosvětovém měřítku nejčastějším gynekologickým zhoubným nádorem, i když jeho incidence a mortalita ve vyspělých zemích klesá. Mezi nejdůležitější prognostické parametry patří velikost nádoru a postižení lymfatických uzlin.

Stanovení rozsahu nádorového onemocnění pomocí fyzikálního vyšetření je u operovaných pacientek nepřesné ve třtině až polovině případů a jeho nepřesnost se zvyšuje se stadiem onemocnění. Fyzikální vyšetření neumožňuje stanovit kranioaudální rozměr nádoru, čímž se stává toto vyšetření nepřesné ve stanovení kompletní velikosti nádoru. Podobně není

möžné palpačním vyšetřením stanovit incipientní infiltraci parametrií, zvláště u obézních pacientek a velkých nádorů (bulky). Fyzikálním vyšetřením nelze většinou upřesnit vztah nádoru k močovému měchýři/rektu, posoudit postižení lymfatických uzlin nebo přítomnost vzdálených metastáz, s výjimkou palpačně hmatných fixovaných skalenových uzlin.

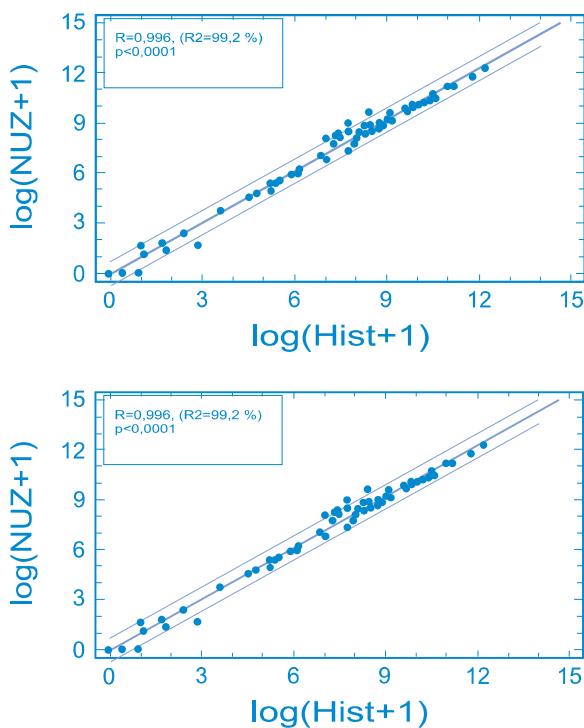
V současné době není pochyb, že základním východiskem pro optimální léčbu ZN děložního hrdla je precizní klinický staging, stanovený pomocí moderní zobrazovací metody. Volbou ideální zobrazovací metody se zabývalo mnoho studií, jejichž výsledky budou následně diskutovány.

Ultrazvukové vyšetření

Při ultrazvukovém vyšetření lze využít transvaginálně nebo transrekálně zavedené endoluminální sondy umístěné do těsné blízkosti děložního hrdla (Fischerova, 2007). Výhodou transrekálního přístupu je nejen detailní obraz nádoru ve všech třech rozměrech, kvalitní zhodnocení infiltrace parametrií a/nebo šíření nádoru do pochvy, stěny močového měchýře, ale také současná možnost hodnocení infiltrace stěny rektu. Navíc transrekální zavedení sondy nezpůsobí krvácení z exofytických nádorů, které bylo pravidlem u transvaginálního vyšetření. Jedinou výhodou transvaginálního vyšetření je již zmiňované funkční vyšetření posunlivosti děložního hrdla proti močovému měchýři v rámci vyloučení infiltrace stěny močového měchýře zhoubným nádorem děložního hrdla.

Je dostatek dat o přesnosti MR ve stanovení lokálního stagingu, méně recentních dat najdeme o využití ultrazvuku ve stagingu ZN děložního hrdla. Přínosem ultrazvukového vyšetření ve stagingu časných stadií ZN děložního hrdla se zabývala velká prospektivní studie Onkogynkologického centra VFN (Fischerova, 2007). Tato práce byla výjimečná nejen počtem pacientek (95) s časným stadiem onemocnění, ale i zahrnutím malých nádorů ($\leq 1 \text{ cm}^3$) ve 23 % a pacientek s provedenou konizací (38 %), kde již v 53 % případů nebyl přítomen reziduální nádor v definitivním preparátu. Studie srovnávala data získaná při transrekálním ultrazvukovém vyšetření (TRUS), MR a histopatologickém vyšetření. TRUS byl přesnější metodou než MR v identifikaci reziduálních nádorů po konizacích a malých nádorů $\leq 1 \text{ cm}^3$ (90,5 % vs. 81 %), ve volumetrii nádoru (schéma 1) a stanovení infiltrace parametrií (98,95 % vs. 94,74 %).

Schéma 1a, 1b: Lineární regresní křivka objemu naměřeného TRUS ve srovnání s histologickým vyšetřením (1a) a objemu stanoveného dle MR versus histologické vyšetření preparátu (1b).



R – korelační koeficient regresní křivky (míra těsnosti proložení),
 R^2 – koeficient determinace, p – statistická významnost.

Poznámka: Konfidenční interval fitu (zevná ohraničení) pro jednotlivé experimentální body je mnohem širší pro MR ve srovnání s TRUS.

Při srovnání s fyzikálním vaginálním a rektálním vyšetřením má transrektaální sonografie významně vyšší diagnostickou přesnost ve stanovení infiltrace parametrií. Gitsch udává 89 % přesnost a Aoki dokonce 90 % přesnost transrektaální sonografie při hodnocení parametrií. Kromě topografie a laterality infiltrovaných parametrií lze při ultrazvukovém zobrazovacím vyšetření hodnotit i stupeň jejich postižení, které má klinické využití při plánování léčby (viz tab. 8).

Tab. 8: Grading parametriální infiltrace dle ultrazvuku a jeho využití v klinické praxi

Grading	Parametriální infiltrace	Management léčby
0	Intaktní pericervikální fascie	Primární operační řešení
1	Porušení pericervikální fascie nádorem	NACT
2	Incipientní infiltrace parametrií	NACT
3	Nodulární infiltrace parametrií	CHRT
4	Diskontinuální šíření nádoru do parametrií	CHRT

Poznámka: Podmínkou navrženého postupu u stupně 0–2 je negativní chirurgický staging uzlin (NACT – neoadjuvantní chemoterapie, CHRT – chemoradioterapie).

Využití transrektaálního a transabdominálního ultrazvuku ve stagingu zhoubného nádoru děložního hrdla má v rukou erudovaného onkogynekologa svoje nezastupitelné místo. Získané informace – kranioaudální rozsah onemocnění, vzdálenost tumor–vnitřní branka, objem nádoru, topografie uložení nádoru v děložním hrdle, vzdálenost tumor–pericervikální fascie, stupeň infiltrace parametrií, infiltrace okolních orgánů, stanovení postižených lymfatických uzlin a detekce vzdálených metastáz s možností cílené biopsie jsou základní podmínkou optimálního managementu.

Shrnutí – ZN děložního hrdla

Klinické stanovení stadia ZN děložního hrdla dle doporučení FIGO je nepřesné. Pro zvolení adekvátní léčby, včetně fertilitu šetřících operací, je nezbytné využít přesné zobrazovací metody, mezi které patří gyniologické ultrazvukové vyšetření nebo magnetická rezonance. CT vyšetření má význam ve stanovení postižených uzlin v retroperitoneu a vzdálených metastáz, zvláště u recidivujících onemocnění. PET má vyšší senzitivitu v hodnocení retroperitoneálních uzlin i v detekci recidivujícího nádoru ve srovnání s MR nebo CT. Vzhledem k jeho omezené dostupnosti je vhodným vyšetřením u suspektní recidivy onemocnění v páni nebo retroperitoneu, kdy MR či CT přinesly nejednoznačné výsledky a nelze provést bioptické ověření nebo před exenterační operací k vyloučení extrapelvickeho šíření.

Zhoubný nádor děložního těla

Je považován za civilizační onemocnění rozvinutých zemí, kde se za posledních 10 let zdvojnásobil počet úmrtí na karcinom endometria. Postižena je převážně postmenopauzální populace. S ohledem na riziko přítomného ZN endometria u pacientek s postmenopauzálním krvácením, je kladen důraz na přesnou a rychlou diagnostiku příčiny krvácení. Gynekologické vyšetření s vyloučením jiného zdroje krvácení – postižení děložního hrdla, pochvy, zevních rodidel je základní

podmínkou. Ženy s postmenopauzálním krvácením by měly být nejdříve vyšetřeny transvaginálním ultrazvukem a teprve při abnormálním nálezu podstoupit bioptické vyšetření endometria. Pokud je zjištěna přítomnost atypické hyperplazie nebo ZN endometria

je zahájen stagingový program dle zvyklostí příslušného onkogynekologického centra.

Ultrazvukové vyšetření

Ultrazvuk je velmi přesná metoda k vyloučení abnormálních nálezů endometria, pokud je prováděn standardním způsobem: stanovení šíře endometria v podélném řezu, změření endometria přední a zadní stěny zvlášt v přítomnosti fluidometry, vyloučení fokálních změn endometria a změn jeho echogenity, kontrola intaktní junkční zóny (endomyometriální junkce), dopplerovské vyšetření dělohy (Zikan, 2007). U premenopauzálních žen se větší důraz než na endometriální šíři klade na morfologii endometria ve vztahu k menstruačnímu cyklu. Specificita ultrazvuku v hodnocení intrauteriných patologií se významně zvýší po aplikaci fyziologického roztoku nebo komerčně připraveného gelu do děložní dutiny v rámci sonohysterografie (SIS, saline infusion sonography) (Fischerova, 2007). Ve stanovení intrauterinních patologií dosahuje sonohysterografie senzitivity 94 %, specificity 89 %, pozitivní prediktivní hodnoty 91 % a negativní prediktivní hodnoty 92 %. Senzitivitu diagnózy fokálních intrauterinních patologií také výrazně zvyšuje dopplerovské vyšetření (sensitivity: pouze B-obrazu 47 %; kombinace B-obrazu + energetického doppleru 77 %) (Timmerman, 2003).

V současné době je přínosem ultrazvukového vyšetření nejen stanovení invaze do myometria, ale komplexní zhodnocení nepříznivých prognostických parametrů. Hodnotí se homogenita nádoru, zachování endomyometriální junkce, uložení nádoru v děloze (istmus/fundus), velikost nádoru (>2 cm), vzdálenost nádoru od serózy (<5 mm), postižení děložního hrdla, patologická vaskularizace v nádoru a přilehlém myometriu a další. Ultrazvukové vyšetření je právem řazeno mezi specifickou obligatorní metodou ve stagingu ZN endometria. Dle recentní italské studie dosáhlo ultrazvukové vyšetření srovnatelné přesnosti ve srovnání s MR v určení myometriální invaze (84 % vs. 81 %) a vyšší přesnosti v hodnocení šíření nádoru do děložního hrdla (92 % vs. 85 %).

Shrnutí – ZN děložního těla

Ultrazvuk je základním vyšetřením v diagnostice patologií endometria. Ve stagingu endometriálního karcinomu dosahuje obdobné přesnosti ve stanovení invaze do myometria a postižení děložního hrdla jako MR. V případě suboptimálních akustických podmínek v indikovaných případech, i u vzácných fertilitu šetřících postupů, se doporučuje stanovit klinický staging magnetickou rezonancí. Přítomnost vzdálených metastáz hodnotí CT, MR či PET. Ani jedna z těchto metod však nemůže nahradit chirurgický staging endometriálního

karcinomu, který je využíván od roku 1988. Umožňuje získat nejen přesnou informaci o definitivním rozsahu onemocnění, ale také o histologickém typu a gradiingu nádoru.

Zhoubný nádor vejcovodu

Je vzácný nádor, který tvoří 0,1–1,8 % gynekologických malignit. Záchyt časného stadia ZN vejcovodu je často náhodný nález. Nádor se spíše manifestuje jako pokročilý tumor, který bývá často zaměněn za primární ovariální karcinom. Podmínkou klasifikace nádoru jako primárního tubárního karcinomu je přítomnost normálního endometria děložního těla a intaktních ovarií nebo menší velikost nádoru v těchto sousedních orgánech než v tubě/tubách. Nádor by měl vycházet z tubární sliznice, kde mají být patrné i přednádorové změny s přechodem do invazivních změn.

Diagnostické metody

Jsou shodné se zhoubným nádorem ovarií, kde budou podrobněji referovány.

Shrnutí – ZN vejcovodu

Zhoubný nádor vejcovodu se až v 50 % klinicky manifestuje. Vodnatý výtok, tlak v podbřišku, hydrops tubae profluens často doprovází časná stadia onemocnění. Vzhledem k horší prognóze onemocnění ve srovnání s ovariálním karcinomem by měla být věnována pozornost těmto symptomům a pacientka odeslána při nejasném ultrazvukovém nálezu na expertní ultrazvukové vyšetření na vyšší pracoviště. V případě peroperačního potvrzení přítomnosti zhoubného nádoru tuby následuje adekvátní chirurgický staging ve stejném rozsahu jako u ovariálního karcinomu. FDG – PET není vhodnou metodou k diferenciální diagnostice benigních a maligních nádorů tuby, jelikož FDG akumuluje v tubo-ovariálních abscesech. Jeho využití je podobně jako u jiných malignit v diagnostice recidivujícího onemocnění při negativních nebo nejednoznačných výsledcích konvenční zobrazovací metodou.

Zhoubný nádor ovarií

Tvoří asi 23 % gynekologických malignit, ale až 47 % všech úmrtí na gynekologický zhoubný nádor. Špatná prognóza souvisí s pozdní manifestací onemocnění až u dvou třetin případů. Gynekologické vyšetření a stanovení nádorového markeru CA 125 mají nízkou senzitivitu (<50 %) ve stanovení malignity. Na základě symptomatologie pokročilého onemocnění nebo méně často na základě odhalení pánevního nádoru při gynekologickém nebo ultrazvukovém vyšetření by měla být pacientka odeslána do onkogynekologického centra

k provedení expertního ultrazvukového vyšetření. Histologické ověření je možné v rámci primární cytoreduktivní operace nebo pomocí minimálně invazivních metod (biopsie tenkou/silnou jehlou).

Ultrazvukové vyšetření

Základní role ultrazvuku je v odlišení benigních a maligních ovariálních nádorů. Neocenitelné informace pro diferenciální diagnostiku benigních, borderline a maligních včetně metastatických nádorů přinesla velká multicentrická studie IOTA (International Ovarian Tumor Analysis). Při použití pouze sonomorfologických kritérií je limitována možnost přesného odlišení benigních a časných maligních ovariálních nádorů, vzhledem k překrývání jejich sonomorfologických charakteristik. Nejobtížnější bývá odlišení cystadenofibromů, atypických endometroidních cyst, borderline nádorů a zánětlivě změněných saktosalpingů nebo tuboovariálních abscesů od časných ovariálních karcinomů. Naopak adnexální patologie jako typická endometroidní cesta, hydrosalpinx, zralý teratom nečiní žádný diagnostický problém. Proto se často současně využívá dopplerovské vyšetření (color Doppler sonography, CDS), které doplňuje informaci o biologickém chování nádoru. Kombinací sonomorfologických a dopplerovských kritérií dosahuje ultrazvuk v diferenciální diagnostice benigních a maligních ovariálních nádorů senzitivity 96 % a specificity 90 % (Timmerman, 2000).

Tab. 9: Komplexní vyšetření ovariálních nádorů a patologické nálezy, na základě kterých by měla být pacientka referována na expertní ultrazvukové vyšetření

Dle ultrazvukových kritérií lze predikovat také grading nádor. Dobře diferencovaný (low grade) ovariální karcinom je větší, pomalu rostoucí nádor, uniloculární solidní struktury s dobře definovanými papilárními prominencemi a nižší hustotou novotvořených cév. Naopak špatně diferencovaný až nediferencovaný (high grade) ovariální karcinom s nepříznivým biologickým chováním má komplexní intraluminální změny (nádorově infiltrovaná septa, papillarity, solidní složku) často již porušením pouzdra. V solidních partiích, septech a papilách těchto nediferencovaných karcinomů jsou bohatě zastoupeny neuspořádané cévy s velmi nízkým odporem k cévnímu toku a vysokou systolicou rychlostí (Fischerova, 2007).

Kromě diferenciální diagnostiky maligních a benigních ovariálních lízí je ultrazvuk vhodnou stagingovou metodou. Kombinací transvaginálního vyšetření, s přesným popisem vnitřní a zevní morfologie nádoru a jeho cévního zásobení, s transabdominálním ultrazvukovým vyšetřením, je získána kompletní informace o původu a rozsahu nádoru podobně jako u předchozích malignit. V ultrazvukovém popisu je proto kromě přesné charakteristiky primárního ovariálního nádoru zaznamenána přítomnost, lokalizace, rozsah a šířka peritoneálních metastáz, stanovena tloušťka infiltrovaného infra- a suprakolického omenta, zhodnoceny inguinofemorální, pánevní a paraaortální lymfatické uzliny, postižení jater a sleziny, potvrzena nebo vyloučena dilatace kalichopánvičkového systému ledvin, přítomnost a množství ascitu a fluidothoraxu a další patologické nálezy v břišní a pleurální dutině. Při podezření na infiltraci rektosigmoidea je současně provedeno transrek-

Komplexní hodnocení ovariálních nádorů

1. anatomický původ nádoru
2. postižení ovaria/ovarií (unilaterální/ bilaterální)
3. morfologie ovariálního nádoru (cystický, cysticko-solidní, solidní)
4. obsah ovariálního nádoru (anechogenní, hypo-, hyperechogenní, nehomogenní)
5. šíře stěny nádoru, popis zevních exkresencí, vnitřní výstelka cysty
6. přítomnost sept (hladká/nepravidelná), papilárních prominencí (hladké/květákovité)
7. akustický stín
8. volná tekutina
9. subjektivní známky (bolestivost při vyšetření ovarii, mobilita ovaria)
10. kvantitativní a kvalitativní dopplerovské vyšetření

Patologické sonomorfologické nálezy

Cysticko-solidní ovariální tumor (přítomnost sept, dceřinných cyst, papilárních prominencí, solidní složky, nepravidelnost vnitřní výstelky cyst, zevní exkrescence)

Absence reziduální ovariální tkáně

Perzistující přítomnost volné tekutiny v Douglasově prostoru nad 20 ml (cca nad 3–3,5 cm v CD)

Rozdíl velikosti postmenopauzálních ovariové více než dvojnásobek

Jednoduchá hladkostěnná cesta nad 5 cm u postmenopauzálních žen

Patologické dopplerovské známky

Kvalitativní známky: Přítomnost novotvořených cév – centrálně v solidní složce, v papilárních prominencích, septech, střední až vysoká hustota novotvořených cév

Kvantitativní známky: RI < 0.41, PI < 0.60, PSV > 12 cm/s, absence diastolického zářezu, arteriovenózní zkraty



tální ultrazvukové vyšetření se zhodnocením anatomie stěny rekta. Dle prospektivní studie radiodiagnostické onkologické skupiny (RDOG – Radiological Diagnostic Oncology Group) srovnávající přesnost UZ, MR a CT v předoperačním stagingu u 180 následně operovaných pacientek, měly uvedené zobrazovací metody podobnou přesnost (87–95 %) pro stanovení šíření nádoru v pánvi a břišní dutině. Konvenční ultrazvuk dosáhl nejvyšší specificity (96 %) ve stagingu ve srovnání s MR (88 %) a CT (89 %), avšak nižší senzitivity (75 %) ve srovnání s MR (98 %) a CT (92 %) (Kurtz, 1999). Druhá prospektivní studie radiodiagnostické onkologické skupiny (RDOG) u 280 následně operovaných pacientek s ovariálním karcinomem potvrdila vyšší specificitu ultrazvuku ve srovnání s MR a CT při stanovení peritoneálních metastáz (93 %), postižených lymfatických uzlin v retroperitoneu (93 %) a metastáz v jaterním parenchymu (98 %) (Tempany, 2000).

Ultrazvukové vyšetření může také predikovat suboptimální operabilitu pokročilých nádorů na základě definovaných markerů inoperability – difuzní viscerální karcinomatóza, suprarenální bulky lymfadenopatie, uložení nádoru znemožňující jeho resekabilitu, velké mezenteriální nodularity, mnohočetné intraparenchymatogní metastázy. V těchto případech není možné provést optimální cytoredukční výkon a pacientky profitují ze zahájení neoadjuvantní chemoterapie. Podmínkou pro podání cytotoxické léčby je histologická verifikace inoperabilního nádoru. Jako efektivní, bezpečná, minimálně invazivní a rychlá metoda k získání histologické diagnózy se osvědčila intervenční sonografie, tedy biopsie silnou jehlou pod ultrazvukovou kontrolou. Biopsí silnou jehlou (tru-cut nebo core-cut biopsie) lze získat kompaktní váleček tkáně o délce 10–20 mm a šíři 1,4–2 mm. Vzorek je dostatečný pro histopatologické vyšetření, určení struktury tumoru, morfologie nádorových buněk a imunohistochemické vyšetření. Je zajímavé, že až 30 % biopsí pokročilých abdominopelvických nádorů ověřilo extraovariální původ pokročilého abdominopelvického nádoru (karcinomy žaludku a tlustého střeva, prsu, lymfomy, gastrointestinální stromální tumory aj.) (Fischerova, 2007). Biopsie lze odebrat z pánevního tumoru, viscerální nebo parietální karcinomatózy, infiltrovaného omenta a jiných lokalit. Dle našich publikovaných dat je diagnostická přesnost biopsie silnou jehlou pod ultrazvukovou kontrolou 97,7 %, při nízkém riziku komplikací (0,5–1 %).

Shnutí – ZN ovaria

Hlavním úkolem předoperační diagnostiky je stanovení rizika přítomnosti zhoubného nádoru ovaria. Ultrazvuk je v současné době metodou volby v odlišení

benigních a maligních nádorů. Jsou definována jednoduchá pravidla pro ultrazvukové odlišení benigních a maligních nádorů, která byla vytvořena pro denní gynekologickou praxi. Jednoznačně patologickou známkou je intracystická přítomnost papilarit, nepravidelně zhrubělých sept nebo solidní složky a ztráta přítomnosti reziduální ovariální tkáně v tumoru. Pokud ultrazvukové hodnocení nádoru nesplňuje kritéria benigního nálezu, měla by být pacientka odeslána na expertní ultrazvukové vyšetření. Při předoperačním potvrzení suspekce na přítomnost maligního nádoru je pacientka léčena na pracovišti schopném zajistit adekvátní chirurgický staging po peroperačním potvrzení maligního nálezu zmraženým řezem. Tento ideální postup zlepšuje prognózu pacientek, která souvisí s adekvátně provedeným stagingem i optimální cytoredukcí.

Závěr

Dle prezentovaných objektivních dat je patrné, že zatím neexistuje ideální zobrazovací metoda pro stanovení rozsahu nádorového postižení a nejpřesnější informace o rozsahu onemocnění nám přinese až lege artis provedený chirurgický staging. Volba vhodné zobrazovací metody je podmíněna zvyklostmi a vybavením pracoviště, dostupností metod a zvláště erudití vyšetřujícího.

Ultrazvuk je překvapivě přesnou metodou ve stanovení TNM stadia onemocnění v rámci klinického stagingu (viz tab. 10). Podmínkou je však kvalitní technické vybavení s vysokou rozlišovací schopností a dobrá erudice vyšetřujícího. Onkogynkolog má nejen vynikající teoretické znalosti o problematice onemocnění, anatomici pánve a břišní dutiny, ale využívá i zpětné kontroly svých nálezů během operace, podrobných znalostí o průběhu onemocnění u svých pacientech.

Ultrazvuk jako obligatorní stagingová metoda je kritizována pro horší reprodukovatelnost výsledků. Proto je kladen zvláštní důraz na reprezentativní dokumentaci nálezů doplněnou o pikrogram řezu, 3D-měření a popis snímků. V současné době kvalitních ultrazvukových přístrojů s možností videozáznámů splňuje tato zobrazovací metoda kladená na obligatorní vyšetření, které by kromě přesné interpretace výsledků, mělo přinést minimální zátěž pacientovi a bylo snadno dostupné – finančně i organizačně. Nespornou výhodou této metody je možnost intervenčních výkonů, které jsou využívány nejen k upřesnění stadia, ale i k detekci perzistence nebo recidivy onemocnění.

Tab. 10: Přehled senzitivity a specificity expertního ultrazvukového vyšetření ve stanovení stagingu v onkogynekolog

UZ stanovení stagingu	Senzitivita (%)	Specificita (%)
Karcinom děložního hrdla	84	91
Karcinom děložního těla	85–100	65–80
Karcinom ovarií	90	90
UZ dilatace ledvin	76,5	100
UZ jater (Mhepar) CEUS	61 92–94	80 87–96
UZ lymfadenopatie retroperitoneum třísla intraoperační ultrazvuk	67 86 91	78 96 69,5

CEUS – contrast enhanced ultrasound

Další zobrazovací metody řazené mezi fakultativní vyšetření by měly být indikovány racionálně, pouze pokud jejich závěry mohou ovlivnit léčbu. PET/CT je podobně jako MR hůře dostupná metoda a v onkogynekologii je v současné klinické praxi v České repub-

lice využívána jen komplementárně. Endoskopické metody (cystoskopie a rektoskopie) jsou indikovány až při klinickém podezření na infiltraci těchto orgánů. Využití klasických metod (IVU, nativní snímek břicha, irrigografie a jiné) ve stagingu je ojedinělé.

Literatura

- Benedet, J. L.; Bender, H.; Jones H. a kol.: FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Inter J Gynecol Obstet*, 2000, 70, 207–312.
- Tipaldi, L.: Stage I and II cervical carcinoma. Study with magnetic resonance and transrectal echography. *Radiol Med*, 1991, 81, 666–670.
- Michniewitz, K.; Oellingen, J.: Bildgebende Diagnostik beim invasiven Zervixkarzinom: MRT, CT, und Ultraschall. *Zentralbl Gynäkol*, 2001, 123, 222–228.
- Deo, S. V.: Role of transabdominal pelvic ultrasound and computed tomography in the detection of bladder involvement in advanced cancer of cervix. *Australas Radiol*, 1996, 40, 218–220.
- De Jonge, E. T.; Miskin, S.: Transabdominal ultrasonography of the bladder as a staging examination for cervical carcinoma. *S Afr Med J*, 1995, 85, 1076.
- Iwamoto et al.: Transvaginal ultrasonographic diagnosis of bladder – wall invasion in patients with cervical cancer. *Obstet Gynecol*, 1994, 83, 217–219.
- Huang, W. C. et al.: Ultrasonographic characteristics and cystoscopic correlates of bladder wall invasion by endophytic cervical cancer. *UOG 2006*, 27, 680–686.
- Vanderpuy, V.: Renal Sonography in the Diagnosis of Renal Obstruction or Hydronephrosis in Patients with Cervical Cancer. *JCO 2002*, 30, 424–427.
- Votrbová, J.; Hořejš, J.; Sojáková, M.; Komárková, J.: Transrektální ultrasonografie a MR vyšetření rektální transrektální ultrasonografie. *Čs. Radiologie*, 2002, 25–26.
- Fuchsjaeger, M. H.; Maier, A. G.; Schima, W. et al.: Comparison of transrectal sonography and double-contrast MR imaging when staging rectal cancer. *Am J Roentgenol*, 2003, 181, 421–427.
- Leibovici, D.: Transrectal Ultrasound versus Magnetic Resonance Imaging for Detection of Rectal Wall Invasion by Prostate Cancer. *The Prostate* 2005, 62, 101–104.
- Hall, T. B.; Barton, D. P. J.; Trott, P. A. et al.: The Role of Ultrasound-guided Cytology of Groin Lymph Nodes in the Management of Squamous Cell Carcinoma of the Vulva. *Clinical Radiology*, 2003, 58, 367–371.
- Vijaykumar, D. K. et al.: Ultrasound evaluation of pelvic nodes in cervical carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol*, 1995, 16, 224–227.
- Ryo, E. et al.: Diagnostic usefulness of intraoperative ultrasoundography to assess paraaortic lymph nodes in women with ovarian and uterine corpus malignancy. *UOG 2008*, in press.
- Scheidler, J.: Radiological evaluation of lymph node metastases in patients with cervical cancer. A meta-analysis. *JAMA* 1997, 278, 1096–1101.
- Kuhns, L. R. et al.: Decision making in imaging. *Year Book Medical Publishers, Inc.*, Chicago, 1989.
- Havrilesky, L. J.: FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005, 97, 183–191.

18. Piver, M. S.; Wallace, D.; Castro, J. R.: The accuracy of lymphangiography in carcinoma of the uterine cervix. *Am J Roentgenol* 1971, 111, 278–283.
19. Rettenbacher, T.: Focal liver lesions: Role of contrast – enhanced ultrasound. *Eur J Radiol* 2007, 64, 173–182.
20. Fischerová, D.: Patologie děložního hrdla v ultrazvukovém obrazu. *Moderní gynekologie a porodnictví*, 2007, 4, 721–731.
21. Fischerová, D. et al.: Transrectal ultrasound (TRUS) and MRI in staging of early cervical cancer. *Inter J Gynecol Cancer*, 2007, přijato k tisku 7/07.
22. Gitsch, G. et al.: Cervical cancer: the diagnostic value of rectosonography for the judgment of parametrial invasion in regard of inflammatory stroma reaction. *Br J Obstet Gynecol* 1993, 100, 696–697.
23. Aoki, S. et al.: Parametrial invasion of uterine cervical cancer assessed by transrectal ultrasonography: preliminary report. *Gynecol Oncol* 1990, 36, 82–89.
24. Zikán, M.; Fischerová, D.: Endometriální patologie v ultrazvukovém obrazu. *Moderní gynekologie a porodnictví*, 2007, 4, 731–740.
25. Fischerová, D.; Zikán, M.: Sonohysterografie a minimálně invazivní výkony pod ultrazvukovou kontrolou. *Moderní gynekologie a porodnictví*, 2007, 4, 758–764.
26. Timmerman, D. et al.: The pedicle artery sign based on sonography with color Doppler imaging can replace second-stage tests in women with abnormal vaginal bleeding. *UOG*, 2003, 22, 166.
27. Savelli, L. et al.: Pre-operative Local Staging of Endometrial Cancer: Transvaginal Sonography vs. Magnetic Resonance Imaging. *UOG* 2008, in press.
28. Timmermann, D. et al.: Subjective assessment of adnexal masses with the use of ultrasonography: an analysis of interobserver variability and experience. *UOG*, 1999, 13, 11–16.
29. Fischerová, D.: Ultrazvukové vyšetření benigních a maligních ovariálních nádorů. *Moderní gynekologie a porodnictví*, 2007, 4, 740–758.
30. Kurtz, A. B. et al.: Diagnosis and Staging of Ovarian Cancer: Comparative Values of Doppler and Conventional US, CT a MR Imaging Correlated with Surgery and Histopathologic Analysis – Report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 1999, 212, 19–27.
31. Tempany, C. M. C. et al.: Staging of Advance Ovarian Cancer: Comparison of Imaging Modalities – Report from Radiological Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 2000, 215, 761–767.
32. Fischerová, D.; Cibula, D.; Dundr, P.; Zikán, M. et al.: Ultrasound guided tru-cut biopsy in the management of advanced abdomino-pelvic tumors. *IJGC*. 17, 2007.

Infekce lidským papillomavirem (human papillomavirus – HPV)

Kolombo Ivan¹, Porš Jaroslav², Poršová Martina³, Poněšický Jiří¹, Blažej Slavomír¹, Tobiáš Jan¹, Kašík Josef¹, Bartůněk Milan¹

1 – Centrum robotické chirurgie a urologie Nemocnice na Homolce Praha

2 – Urologická poradna Nemocnice Turnov

3 – Urologické oddělení Nemocnice Mladá Boleslav

Souhrn

Infekce lidským papillomavirem (human papillomavirus – Infekce HPV) patří mezi nejčastější sexuálně přenosné infekce (STD). Lidský papillomavirus je zodpovědný za vznik řady epitelálních lézí, a to především v anogenitální oblasti. Nejznámější jsou condylomata accuminata. Některé typy HPV mohou způsobit vznik dysplastických slizničních změn a následných malignit urogenitálního traktu (karcinom děložního čípku, anální karcinom, karcinom penisu a vulvy). Diagnostika viditelných lézí je snadná již podle vzhledu. Subklinické léze si můžeme ozřejmit pomocí testu s kyselinou octovou. Nejspolohlivější diagnostickou metodou je metoda PCR. Bauer a kolektiv vyšetřovali touto metodou studentky vysokých škol a infekci HP viry prokázali u 46 % z nich [5]. U pacientů léčíme pouze viditelné léze, subklinické stavby neléčíme ani se nesnažíme o eradikaci virů ze tkání. Na makroskopické léze můžeme aplikovat léky s cytotoxickým nebo antivirovým účinkem nebo je lze odstranit pomocí laserové terapie, kryoterapie a nebo je chirurgicky excidovat či snést ostrou lžíčkou. Prevencí proti získání HPV infekce je očkování.

Klíčová slova: lidský papillomavirus, condylomata accuminata, PCR, podophyllin, kyselina trichloroctová, 5-fluorouracil, Aldara, interferony, kryoterapie, laser terapie, chirurgická excize, očkování, Silgard, Cervarix.

Summary

Human papillomavirus (HPV) is one of the most common cause of sexually transmitted diseases (STD). Genital warts (condylomata accuminata, venereal warts) are the most easily recognized sign of genital HPV infection. Many people, however, have a genital HPV infection without genital warts. Infection with certain types of HPV can cause the development of dysplastic epithelial lesions and urogenital malignities cervical

cancer, bulvár cancer, cancer of the penis, anal cancer). Genital warts are the most easily recognized sign of HPV infection. It is possible to diagnose genital warts just by seeing them. Subclinical lesions (invisible warts) can be identified by applying vinegar (acetic acid). The best diagnostic method is a PCR method. Bauer and col. examined university female students using this PCR test and proved HPV infection at 46 % of them [5]. We only treat macroscopical lesions. There is no point treating subclinical lesions or trying to eradicate infection from the body. Depending on such factors as the size and location of the genital warts, we can offer one of several ways to treat them (local application of pharmacs with cytotoxic or antiviral activity) or we can remove genital warts by cryosurgery (freezing), laser treatment or surgical excision or ablation. Prevention against against HPV infection is vaccination.

Key words: human papillomavirus, condylomata accuminata, PCR, podophyllin, trichloracetic acid, 5-fluorouracil cream, Aldara, interferons, cryotherapy, laser treatment, surgical excision, vaccination, Cervarix, Silgard.

Úvod

HPV infekce je považována za nejrozšířenější pohlavně přenosnou chorobu. Prevalence výskytu HPV u mladých mužů byla zjištěna až ve 48 % (35). Některé studie odhadují, že většina sexuálně aktivní dospělé populace (odhaduje se dokonce, že se jedná až o 75–80 %) [10] je v průběhu života vystavena jednomu nebo více typům HPV virů (avšak infekce často proběhne bezpříznakově). Pod pojmem pohlavně přenosné infekce (sexually transmitted diseases – STD, sexually transmitted infections – STI) se skrývá skupina nemocí, které se budou přenášejí výhradně pohlavním stykem, nebo je pohlavní styk či jiné sexuální praktiky jednou z možných cest jejich přenosu. Mezi STD řadíme chlamydiové a mykoplasmatické infekce, kapavku, syphilis, ulcus molle, granuloma inguinale, infekce způsobené viry (lidský papillomavirus, herpes simplex virus, molluscum contagiosum, hepatitis), infekce způsobené prvoky a členovci (trichomoniasis, gardnerella vaginalis, scabies, pediculosis pubis) a AIDS.

Lidský papillomavirus patří mezi **DNA viry** [3]. Jedná se o běžný virus, který postihuje jak muže, tak i ženy. Existuje více než 100 typů HPV, které mohou působit na různé oblasti těla. Asi 30 typů HPV postihuje oblast genitálií a jsou známé jako **genitální lidské papillomaviry**. Orientačně je dělíme na onkogenní (LR-low risk) a neonkogenní (HR-high risk) typy. Podle odhadů WHO bylo v roce 2001 celosvětově infikováno genitálními typy HPV přibližně 630 milionů lidí (9–13 %) a v roce 2005 se již jednalo o 660 milionů lidí [43].

Infekce některými typy HPV (neonkogenní typy, LR) může vést ke vzniku různých epitelálních lézí v anogenitální oblasti. Tyto léze se nazývají **condylomata accuminata (nebo také genitální bradavice-veruky)**. Kondylomata popsal poprvé na začátku prvního století lékař Celsus [3]. Na to, že vznik kondylomat vyvolává lidský papillomavirus, se však příšlo až v roce 1949.

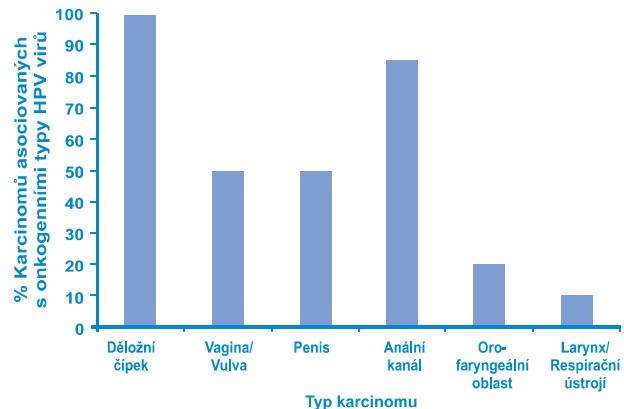
Jiné typy HPV (onkogenní typy HR-HPV) vyvolávají **abnormální změny buněk sliznice děložního hrdla**. Tyto změny mohou také spontánně zmizet, když se organismus viru zbaví. Zjistíme je při histologickém vyšetření odebraného středu. K problémům dochází, když u některých žen infekce HPV přetravává. Abnormální změny v buňkách děložního čípku mohou vést časem ke vzniku karcinomu děložního čípku, pokud nejsou při screeningovém vyšetření včas odhaleny a odstraněny. Karcinom děložního čípku je v celosvětovém měřítku druhou nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění u žen a současné vakcíny proti HPV, které mají dobrý bezpečnostní profil tak slouží k prevenci tohoto onemocnění [29].

Obdobně jako jsou onkogenní typy HR-HPV u žen asociovány s karcinomem děložního čípku je obdobná situace u řady dalších malignit – viz graf 1. Asociace s onkogenními typy HR-HPV byla zjištěna například u karcinomu penisu mužů [17, 24] a rovněž se jedná o riziko pro oblast vulvovaginální [18], oblast análního kanálu [14] a oblast orofaryngeální [15]. Karcinom penisu patří v některých rozvojových zemích Asie a Jižní Ameriky k nejčastějším maligním onemocněním u mužů [11] s incidencí tohoto onemocnění až 19 na 100 000 mužů. V Evropě je incidence tohoto onemocnění 0,1–0,9 na 100 000 mužů. V civilizovaných zemích Evropy panuje představa, že se jedná především o onemocnění starší populace. V 95 % případů se jedná o spinocelulární karcinom (SCC). Melanomy, bazaliomy, sarkomy a sekundární tumory jsou vzácné. Výskyt onemocnění spinocelulárního karcinomu (SCC) penisu má souvislost s fimozou (obřízka v raném věku) představuje spolehlivější ochranu než

její provedení v pozdějším věku) a HPV (Human papillomavirus) infekcí (serotypy 16 a 18 v 50 % případů). Dle provedené prospektivní studie u 100 pacientů s karcinomem penisu, kteří byli na jednom pracovišti léčeni přísně v souladu s doporučeními EAU a došlo k následujícím závěrům. Čtvrtina pacientů byla mladších 50 let, což narušuje zařízenou představu, že jde o onemocnění starší populace [19].

HPV infekce představuje významný rizikový faktor tohoto onemocnění [17, 24]. Asi 30 % karcinomů penisu je spojeno s výskytem high-risk HPV, jehož DNA je identifikována přímo v tumoru. V nedávné době započatý program HPV vakcinace jako prevence karcinomu čípku může mít v budoucnosti podstatný dopad na incidenci penilního karcinomu [23] a obráceně je spatřován význam vakcinace ve snížení rizika u mužů bude mít do budoucna HPV vakcinace přínos především v redukci výskytu kondylomat (kterých je řádově mnohem více než penilních karcinomů).

Graf 1: Onkogenní potenciál high-risk HPV a procento asocioace HPV infekce u jednotlivých typů karcinomů. Upraveno podle (21, 42).



K přenosu HPV infekce dochází **pohlavním stykem** (orální, vaginální, anální styk) nebo při těsném kontaktu (skin-to-skin) s infikovaným partnerem. Přenos bez pohlavního styku je sice také možný, ale velmi vzácný. HPV je vysoce nakažlivý, stačí se tedy setkat s tímto virem jen jednou. Většina lidí se infikuje brzy po zahájení sexuálního života. Dvě třetiny lidí, kteří mají pohlavní styk s infikovaným partnerem, se podle údajů WHO nakazí HPV během tří měsíců.

Naštěstí většina případů infekce HPV probíhá **asymptomaticky** a organismus se do 24 měsíců pomocí své přirozené obranyschopnosti viru zbaví. Přenos viru pohlavním stykem byl popsán až v roce 1954 Berrettem a jeho spolupracovníky [4]. Infekce lidským

papillomavirem začíná drobným traumatem sliznice, které dovoluje virové částici proniknout do hloubky epitelu a infikovat bazální buňky.

Může dojít i k **infikování novorozence** při jeho průchodu porodním kanálem. Ačkoliv je to málo častá situace, mohou se u dítěte vytvořit kondylomata v hrdle (tzv. respirační papillomatóza). Jedná se o život ohrožující situaci, která vyžaduje časté laserové odstraňování lézí, aby se zabránilo obstrukci dýchacích cest. Někdy mohou kondylomata u ženy v průběhu gravidity zbytnět a podle lokalizace mohou buď znesnadňovat ženě močení, nebo i představovat porodní překážku, jestliže postihují stěnu pochvy.

Inkubační doba pro vznik kondylomat je od 3 týdnů do 8 měsíců [25].

HPV infekce a její vztah k nádorovým onemocněním

HPV 6, 11	Způsobují condylomata accuminata.
HPV 16, 18, 31, 33, 35	Mají vztah k cervikální dysplazii a rakovině děložního čípku.

Papillomaviry dělíme na **onkogenní a neonkogenní typy**. Neonkogenní (LR-low risk-málo rizikové) typy 6 a 11 způsobují nejčastěji condylomata accuminata – nezhoubné bradavičky. Typy 16, 18, 31, 33 a 35 mají silný vztah k **cervikální dysplazii a rakovině děložního čípku** [9, 30, 37]. Dělení na onkogenní (high-risk) a neonkogenní typy není zcela jednoznačné – k malignitám urogenitálního a respiračního traktu mohou mít někdy vztah i typy HPV 6 a 11.

HPV-16 byl prokázán v 60–80 % případů Bowenovy choroby penisu [22]. Je diskutován vztah určitých typů HPV k dlaždicobuněčnému karcinomu penisu a uretry, ke karcinomu vulvy a orofaryngu či anu.

Diagnostika

Condylomata accuminata nejčastěji postihují kůži či sliznici zevního genitálu, perinea a anogenitální oblasti. U žen se mohou vyskytovat v oblasti vulvy a cervixu, uvnitř pochvy a v jejím okolí. U mužů postihují condylomata skrotum a penis. U obou pohlaví je pak najdeme také v okolí konečníku. Diagnózu kondylomat stanovíme snadno, a to již na základě makroskopického vzhledu a lokalizace ložisek. V místech se zvýšenou vlhkostí, jako je uretra či kůže praeputia se nejčastěji vyskytuje **exofytické léze**, v místech sušších jako je kůže penisu najdeme častěji **plošné papulární léze** [27].

Obr. 1: Makroskopický vzhled kondylomat – exofytické léze na kůži praeputia a v oblasti glans penis. Při jejich výskytu bychom neměli zapomínat na možnost, že je nemocný současně infikován také bakteriálními původci STD.



Obr. 2 a 3: Nález zcela drobných HPV afekcí v oblasti penisu, který může být přehlédnut při zběžném pohledu (obr. 2) u 45letého nemocného. Vlastní afekce (obr. 3) u stejného nemocného při detailním pohledu jsou již zřetelně patrné.



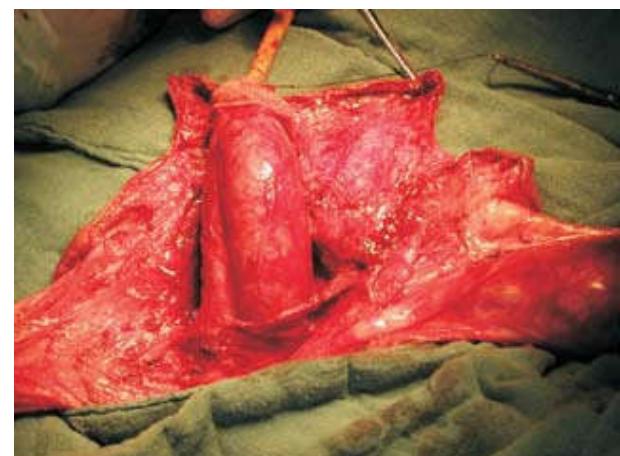
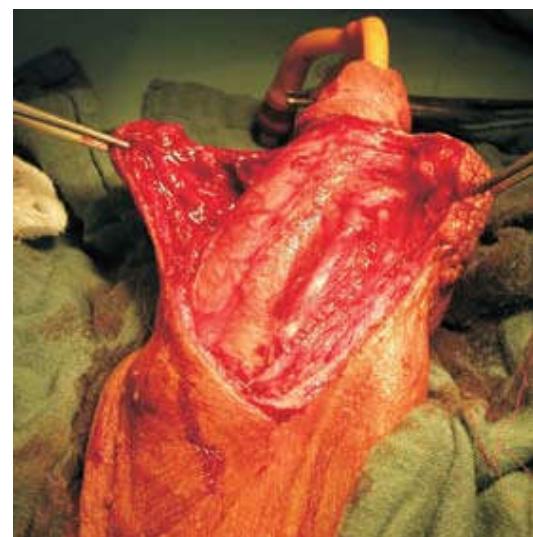
V močové trubici se kondylomata nevyskytují často, obvykle je najdeme v prvních 3 cm od zevního meatu uretry. Mohou způsobit změny proudu moči, dysurie nebo krvácení z uretry. Pokud najdeme kondylomata při zavádění cystoskopu, měli bychom od výkonu ustoupit, neboť hrozí iatrogenní zanesení HPV infekce do močového měchyře [27].

Subklinické slizniční léze nelze pozorovat pouhým okem a k jejich diagnostice je třeba použít speciální diagnostické testy jako je například **test s 3–5% kyselinou octovou**. Kyselinu aplikujeme na 10–15 minut na oblast genitálu, postižené oblasti se zvýrazní jako bělavé okrsky. Tento test je však nespecifický a výsledky mohou být často jak falešně negativní, tak i falešně pozitivní. Vlastním potvrzením diagnózy je průkaz **typických histologických a cytologických změn** při vyšetření vzorku tkáně získané při biopsii ze suspektního ložiska [27]. Nejspolehlivějším způsobem jak detektovat HPV infekci ve tkání jsou **molekulárně-biologické metody**, především metoda PCR [27].

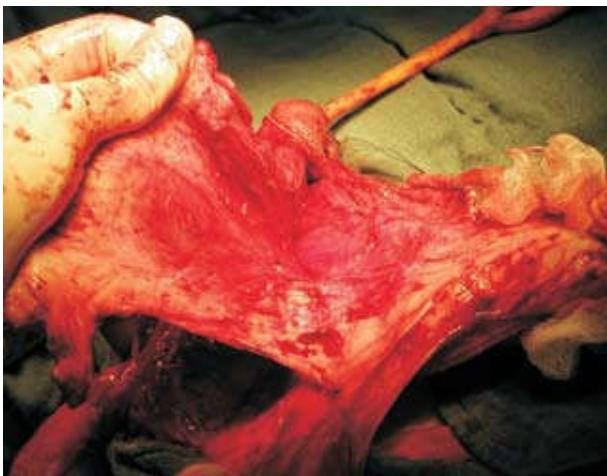
Ženy s kondylomaty by měly být vyšetřeny gynekologem, aby byla vyloučena HPV infekce cervixu. Provádí se cytologické vyšetření (Pap test), při kterém se odebírá stér buněk z děložního čípku, buňky se nanesou na sklíčko a obarví se barvení dle Papanicolaua) a následně se v mikroskopu hledají abnormální buňky (cervikální dysplazie). U těchto buněk by časem mohlo dojít k nadorovému zvrhnutí. Onkologická cytologie slouží jako základní nástroj k diagnostice prekancerózních změn děložního hrdla i vlastního karcinomu. Určitá očekávání v upřesnění povahy a progresivního potenciálu léze přináší možnost testování na přítomnost rizikových typů – high risk lidských papillomavirů (HR-HPV). Složitost využití HPV testu dokládá vysoká prevalence této infekce u mladých, sexuálně aktivních žen (až 40 % ve 20–25 letech) klesá po 35 letech věku na pouhých 3–5 %. V 55 letech pak lze zaznamenat druhý peak jejich prevalence. HPV testace pod 25 let věku se tedy zpravidla nedoporučuje provádět. V současnosti pokračuje také výzkum hodnotící také serologické parametry imunitní odpovědi na aplikaci vakcín proti HPV [34], což by mohlo přispět k posouzení efektivity těchto nových postupů.

Obr. 4, 5, 6: Obraz chronického lymfedému penisu (obr. 4) u dříve neukázněného mladého 28letého nemocného, který byl v minulosti intermitentně léčen pro bakteriální (Chlamydia trachomatis) a virové (HPV – condylomata) afekce a recidivující balanopostitidy s atakami recidiv erysipelu v oblasti zevního genitálu. Velký rozsah lymfedému již brání vaginální

penetraci a sexuálnímu životu a pro selhání konzervativní léčby bylo nutné operační řešení. Postupná preparace lymfedém postižených tkání od spongiozního a kavernózních těles u stejného nemocného.



Obr. 7, 8, 9, 10 a 11: Dokončení operačního výkonu pro chronický lymfedém penisu u stejného nemocného, kdy byla resekovaná podkožním lymfedémem a fibrosou postižená tkáň (obr. 7) a také značná část již ireverzibilně postižené kůže penisu (obr. 8 a 9). Následně pak rekonstrukční fáze výkonu, ke které je využita kvalitní část kožního krytu zbavená podkoží (obr. 10) a připojen kompresivní obvaz penisu a antiedematosní závěs skryt dle Oesterlinga směrem k levému podbřišku (obr. 11).



Obr. 12: Nález několika různě velkých HPV afekcí v oblasti penisu. V oblasti předkožky se jedná o drobnější léze a u kořene penisu je větší afekce, která přiměla 35letého nemocného vyhledat urologa.

Terapie

V současné době je problematika infekcí přenosných pohlavním stykem stále více aktuální. Zvýšený výskyt souvisí se zvýšenou sexuální aktivitou adolescentů, velkou promiskuitou, rizikovým a komerčně prováděným sexem a samozřejmě i s hrozou infekce HIV. Časná, správná diagnostika a léčba onemocnění umožní minimalizovat možné komplikace zdravotní, sociální či epidemiologické [44]. Léčebných metod existuje celá řada. Léčba HPV je zaměřena na odstranění makroskopicky patrných lézí. **Nemá smysl léčit subklinické slizniční léze nebo se pokoušet eradikovat HPV infekci ze tkání** [6].

V řadě studií bylo prokázáno, že kondylomata spontánně zanikají ve 20–30 % případů. Nelze však předem určit, které léze porostou a které zaniknou. V terapeutické oblasti se otevírá široké pole možnostem imunomodulační léčby – kromě recentně uplatňujícího imiquimodu je to dále užití nových virostatik, interferonů, cytokinů (IL-12), retinoidů a stimulátorů celulární (NK) imunity. Bude snaha využít možností genetického ovlivnění imunitní odpovědi, rozdílné u jednotlivých HLA haplotypů.

Vlastní léčbu můžeme rozdělit na léčbu lokálně **aplikovanou samotným pacientem a na způsoby léčby, které provádí lékař**.

Nejčastěji bývala k lokální medikamentózní terapii používána takzvaná **chemická léčba – 10–25% roztok podophyllinu** – tento koncentrovaný cytotoxický preparát se aplikuje pouze za kontroly zdravotnického personálu a jsou nutné opakované cílené aplikace a dodržování přesného postupu ošetřování. V poslední době byl také velmi oblíbený méně toxický přípravek – **Wartec® krém** – neboli 0,15% podophyllotoxin, který je určený k domácímu ošetřování. Mezi nové alternativy medikamentózní lokální ambulantní terapie patří **imunomodulační léčba – Aldara® krém** – neboli 5% Imiquimod, který stimuluje buněčnou imunitu, zvyšuje tvorbu interleukinů, řadu cytokinů, makrofágů, a tak omezuje další množení virů a dochází k odstranění již napadených buněk. Efekt byl potvrzen také v léčbě herpetických afekcí v oblasti zevního genitálu [36]. Rovněž u dětských pacientů při použití tohoto preparátu v lokální léčbě pro *mollusca contagiosa* nedochází k výraznému vzestupu sérových koncentrací po jednorázovém i opakovaném použití [31]. Dle provedené metaanalýzy se jako optimální a nejefektivnější aplikační

režim jeví aplikace 3x týdně [16]. Obvykle se doporučuje aplikace 5% imiquimod krému na oblast postiženého zevního genitálu či perianální oblast na čistou a osušenou kůži před spaním. Ruce se před a po nanesení krému umyjí a vlastní krém se ponechá nanesený přes noc po dobu 6–10 hodin. Ošetřené místo je možné krýt pouze vzdušným oděvem případně obvazem. Je potřeba se vyvarovat okluzivnímu typu obvazu. Ráno se krémem ošetřené místo opláchne vodou případně se šetrně použije mýdlo. Aplikace opakujeme do úplného vymízení všech afekcí, celková délka léčby by však neměla přesahhnout období 16 týdnů. Dle recentně prezentované studie hodnotící přínos aplikace 5% imiquimod krému po chirurgické ablaci došlo ke snížení rizika recidiv při hodnocení za 3 a 6 měsíců. Chirurgická léčba by proto měla být doplněna aplikací 5% imiquimod krému [39]. Přehled o možnostech a způsobech lokální medikamentózní léčby je uveden v tabulce 1.

Lokální aplikace léků s cytotoxickým a antivirovým účinkem:

Tab. 1: Přehled lokálních způsobů léčby HPV

Lék	Dávka a způsob aplikace	Délka terapie	Komplikace, omezení
Podophyllin – účinná látka podophyllotoxin [38]	Koncentrovaný 10–25% alkoholový roztok aplikujeme na postižené oblasti bez potísnění okolní zdravé tkáně, po několika hodinách působení z povrchu smyjeme.	Aplikujeme 1x týdně po dobu 6 týdnů.	Teratogenní látka, kontraindikován v graviditě. [33]
	0,15% podophyllotoxin přípravek – Wartec® krém.	Krému si natírá pacient 2x denně po 3 dny, pak následuje 4 dny pauza. Lze opakovat 4x.	Léčba by se neměla provádět déle než 4–6 týdnů.
Imiquimod (ALDARA®)	5% imiquimod krém pro lokální aplikaci.	Aplikuje se 3x týdně před spaním. Průměrná doba léčení do vymízení je u žen 8 týdnů a u mužů 12 týdnů.	Léčba by se neměla provádět déle než 16 týdnů.
Alkoholový roztok trichloroctové kyseliny	50% alkoholový roztok, méně často 80–90% roztok [33].	3x týdně po dobu 4 týdnů.	Léčba by se neměla provádět déle než 4–6 týdnů.
Cytostatický krém 5-fluorouracilu (5-FU) Efudix®	Krém aplikujeme na postižené oblasti bez potísnění okolní zdravé kůže, po 3 hodinách působení je nutné krém smýt [27]. Intrauretrální aplikace pomocí speciálního aplikátoru.	1x denně tři dny v týdnu po dobu 3 týdnů. Po každé mikci po dobu 3–8 dnů.	Při potísnění zdravé kůže vznik exfoliativní dermatitidy. Těžké dysurie, ulcerace uretry, striktura zevního meatu uretry. Kontraindikován v graviditě.
Interferony	INF alfa 2a a alfa 2b se aplikují přímo do ložisek.	V dávce 200 tisíc až 1 milion IU 2–3x týdně s celkovou délkou léčby od 3–8 týdnů [27].	Vysoká cena léčby nežádoucí celkové účinky. Nesnižuje riziko recidivy.

Postupy prováděné lékařem:

Tab. 2: Možnosti odstranění kondylomat prováděné lékařem

Název metody	Způsob provedení	Poznámky
Laserová terapie	Karbon-dioxid laser při méně rozsáhlém postižení, na plochy ošetřené laserem doporučujeme po výkonu aplikovat antibiotickou mast. Nd-YAG laser při rozsáhlejším působení.	Omezená hloubka působení a z toho vyplývající malé riziko poranění hlubších struktur. Hlubší působení a z toho vyplývající větší opatrnost, aby nedošlo k poranění hlubší uložených struktur, může se využít i při cystoskopické léčbě uretrálních kondylomat.
Kryoterapie	Kryoterapie s tekutým dusíkem, aplikujeme dle rozsahu postižení ambulantně nebo v celkové anestezii [27].	Během vlastního výkonu nebo i po něm mohou pacienti pocítovat lehkou bolestivost, může dojít k mírnému otoku měkkých tkání.
Chirurgické odstranění Odstranění pomocí elektrokauteru	Excize kondylomat nebo jejich snesení ostrou lžičkou (často intrauretrální kondylomata), při rozsáhlejším postižení provádíme v celkové anestezii.	Snadná dostupnost, často využívané metody v našich podmínkách.

Chirurgická léčba by pro nižší riziko recidiv kondylomat měla být doplněna aplikací 5% imiquimod krému [39].

Pokud se při gynekologickém vyšetření prokáže nález **cervikální dysplazie**, je možné lézi odstranit kryoterapií, chirurgickou excizí nebo LEEP metodou (loop electrosurgical excision procedure).

Dispenzarisace a recidiva HPV infekce

Poléčbě zveme pacienta na pravidelné kontroly **každých 4–6 měsíců až do doby, kdy je pacient alespoň rok bez klinických známek onemocnění**. Doporučujeme užívání prezervativu při sexuálních aktivitách. Recidivy kondylomat po léčbě jsou velmi časté, obvykle až 25 % do 3 měsíců od léčby. Většina recidiv je reaktivace sub-klinické HPV infekce než reinfekce od partnera.

Pomocí léčby sice odstraníme makroskopické léze, ale virus v těle dále přetravává, a proto dochází k častým recidivám.

Prevention

Papillomavirová infekce se přenáší pohlavním stykem. Nejspolehlivější prevencí je **vyhnout se přímému kontaktu s vírem**. Částečnou ochranu představuje **používání kondomu**. Protože však kondomy nezakrývají celou genitální oblast, nemohou infekci zcela zabránit.

Nejspolehlivější metodou ochrany proti HPV infekci je **očkování**. Vakcíny obsahují pouze obaly virů, neobsahují virovou genetickou informaci, nezbytnou pro rozvoj infekce a nemohou tedy vyvolat vlastní onemocnění. Aktuálně používané vakcíny působí na hlavní rakovinotvorné typy HPV-16 a HPV-18, které jsou příčinou asi 70 % rakoviny děložního hrdla, vakcina Silgard kromě

toho i na HPV typy 6 a 11, které způsobují více jak 90 % případů genitálních kondylomat. Každá očkovaná žena má výrazně nižší riziko vzniku karcinomu děložního hrdla, což je povzbuzující, protože ani v Evropských zemích se zavedeným screeningem není mortalita na toto onemocnění zanedbatelná [1]. Vakcinace proti HPV je slibným prostředkem ke zlepšení této situace u očkovaných žen, přesto se u nich může toto onemocnění objevit, protože používané vakcíny nechrání proti všem typům HPV. Z tohoto důvodu by ženy po očkování měly dále docházet na pravidelné gynekologické kontroly. Používané vakcíny jsou velmi bezpečné a rizika jejich podání jsou minimální. Očkování má jen velmi málo nežádoucích účinků (zarudnutí a bolestivost místa vpichu, horečka) a jde obvykle o projevy žádoucí reakce imunitního systému na podanou látku. Nejlepších výsledků je dosaženo u dívek, které se dosud s HPV infekcí nesetkaly (tzn. před zahájením pohlavního života) a na tuto věkovou skupinu je zaměřena pozornost odborníků a pediatrů [28]. Na základě v současnosti dostupných dat se jeví, že dlouhodobý efekt imunizace navozené moderními vakcínami proti HPV se bude týkat až 98–99 % očkovaných dívek [2, 40]. Z vakcíny však mohou profitovat i starší ženy. I ve vyšším věku se žena nemusela stále ještě setkat s těmi nejrizikovějšími typy a navíc se u ní může infekce opakovat. Očkovací látka **Silgard** je první vakcínou, kterou v roce 2006 v USA schválil FDA pro preventi rakoviny děložního čípku (20). Obsahuje čtyři HPV typy a chrání nejen proti karcinomu děložního čípku a vzniku prekancerózních změn, ale i proti **tvorbě kondylomat**.

Očkovat je možné nejen ženy, ale i chlapce a muže. Protože je však infekce lidským papillomavirem dávána do souvislosti se závažnými onemocněními (jako je karcinom děložního čípku) právě u žen, je hlavní důraz kladen na očkování žen, kde se jedná o efektivní metodu prevence proti HPV a vývoji prekancerózních změn v oblasti děložního čípku [26].

Vakcína Silgard je indikována jak dívкам, tak chlapcům

a očekávají se v brzké době data ze studií u chlapců v prevenci kondylomat. U Cervaricu tento typ studie neběží (absence typů 6 a 11).

Důležitou prevencí pro ženu je **absolvování pravidelných gynekologických prohlídek** s možností včasného zjištění přednádorových změn na děložním čípku (kolposkopie, cytologie).

Tab. 3: Dostupné očkovací látky

Přípravek	Silgard (Gardasil®)	Cervarix™
Cílové onemocnění	Prekancerální změny hrdla a zevního genitálu Karcinom děložního hrdla Kondylomata	Prekancerózní změny hrdla (na prekancerózy zevního genitálu nemá Cervarix indikaci) Karcinom děložního hrdla.
Intervaly očkování	0–2–6 měsíců – intramuskulární injekce (do ramene)	0–1–6 měsíců – intramuskulární injekce (do ramene)
Cílové HPV typy	HPV-6,11,16,18	HPV-16,18
Tvorba protilaterk	100 %	100 %
Cílová věková skupina	dívky a chlapci 9–15 ženy 16–26	pouze dívky a ženy 10–25 (ne chlapci)

Literatura

1. Anttila, A.; Ronco, G.; Clifford, G. et al.: Cervical cancer screening programmes and policies in 18 European countries. *Br J Cancer*. 2004, 91: 935–941.
2. Ault, K. A.: Long-term efficacy of human papillomavirus vaccination. *Gynecol Oncol* 2007, 107(2 Suppl): 27–30.
3. Bafverstedt, B.: Condylomata acuminata-past and present. *Acta Derm Venereol* 1967, 47: 376–381.
4. Barrett, T. J.; Silbar, J. D.; McGinley, J. P.: Genital warts – a venereal disease. *JAMA* 1954, 154: 333–334.
5. Bauer, H. M.; Ting, Y.; Greer, C. E. et al.: Genital human papillomavirus infection in female university students as determined by a PCR-based method. *JAMA* 1991; 265: 472
6. Berger, R. E.; Lee, J. C.: Sexually transmitted diseases: the classic diseases. In: *Campbell's Urology CD-Rom*, Walsh, P. C.; Retik, A. B.; Vaughan, E. D.; Wein, A. J.; Volume 1, Section 4, Chapter 17, Copyright 2003, Elsevier Science (USA).
7. Castellsagué, X.; Bosch, F. X.; Muñoz, N.: The male role in cervical cancer. *Salud Publica Mex*. 2003, 45 (suppl 3): 345–353.
8. Castellsagué, X.; Bosch, F. X.; Muñoz, N. et al.: Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med*. 2002, 346: 1105–1112.
9. Clifford, G. M.; Smith, J. S.; Aguado, T.; Franceschi, S.: Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2003, 89: 101–105.
10. Centers for Disease Control and Prevention. *Genital HPV Infection Fact Sheet*. Rockville, Md: CDC National Prevention Information Network; 2004.
11. Ferlay, J.; Bray, F.; Pisani, P.; Parkin, D. M.: GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, version 2.0. IARC CancerBase No. 5. Lyon, France: IARC Press; 2004.
12. Freitag, P.: Papillomavirové infekce v gynekologii. Praha: Triton 1998, 84.
13. Freitag, P.: Low-grade léze děložního hrdla. *Praktická gynekologie*, 2001, 2: 13–15.
14. Frisch, M.; Glimelius, B.; van den Brule, A. J. C. et al.: Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med*. 1997, 337: 1350–1358.
15. Gillison, M. L.; Koch, W. M.; Capone, R. B. et al.: Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2000, 92: 709–720.
16. Gotovtseva, E. P.; Kapadia, A. S.; Smolensky, M. H.; Lairson, D. R.: Optimal Frequency of Imiquimod (Aldara) 5% Cream for the Treatment of External Genital Warts in Immunocompetent Adults: A Meta-Analysis. *Sex Transm Dis* 2008 Apr., 35(4): 346–351.
17. Gross, G.; Pfister, H.: Role of human papillomavirus in penile cancer, penile intraepithelial squamous cell neoplasias and in genital warts. *Med Microbiol Immunol(Berl)*. 2004, 193: 35–44.
18. Hampl, M.; Sarajuuri, H.; Wentzensen, N.; Bender, H. G.; Kueppers, V.: Effect of human papillomavirus vaccines on vulvar, vaginal, and anal intraepithelial lesions and vulvar cancer. *Obstet Gynecol*. 2006, 108: 1361–1368.
19. Hegarty, P.; Kayes, O.; Freeman, A.; Christopher, N.; Ralph, D.; Minahs, S.: A prospective study of 100 cases of penile cancer managed according to European Association of Urology guidelines, *BJU International*, Volume 98, Issue 3, September 2006, 526–531.

20. Herbert, J.; Coffin, J.: Reducing patient risk for human papillomavirus infection and cervical cancer. *J Am Osteopath Assoc* 2008, 108(2): 65–70.
21. Herrero, R.; Castellsagué, X.; Pawlita, M. et al.: Human papillomavirus and oral cancer: The International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst.* 2003, 95: 1772–1783.
22. Ikenberg, H.; Gissman, L.; Gross, G. et al.: Human papillomavirus type-16-related DNA in genital Bowen's disease and Bowenoid papulosis. *Int J Cancer* 1983, 32: 563–569.
23. Leijte, J. A. P.; Horenblas, S.: Inguinal metastasis in penile cancer: diagnosis and management. *EAU-EBE Update Series* 5, 2007, 145–152.
24. Lillo, F. B.: Human papillomavirus infection and its role in the genesis of dysplastic and neoplastic lesions of the squamous epithelia. *New Microbiol.* 2005, 28: 111–118.
25. Malek, R. S.; Goellner, J. R.; Smith, T. F. et al.: Human papillomavirus infection and intraepithelial, *in situ*, and invasive carcinoma of penis. *Urol* 1993, 42: 159–170.
26. McIntosh, J.; Sturpe, D. A.; Khanna, N.: Human papillomavirus vaccine and cervical cancer prevention: practice and policy implications for pharmacists. *J Am Pharm Assoc* 2008, 48(1): 1–13.
27. Mellinger, B. C.: Human papillomavirus in the male: An overview. *AUA Update Series* 1994, Lesson 13, Vol. 13.
28. Middleman, A. B.: New adolescent vaccination recommendations and how to make them „stick“. *Curr Opin Pediatr* 2007, 19(4): 411–416.
29. Monie, A.; Hung, C. F.; Wu, T. C.: Preventive and therapeutic HPV vaccines. *Curr Opin Investig Drugs* 2007, 8(12): 1038–1050.
30. Muñoz, N.; Bosch, F. X.; de Sanjose, S. et al.: Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003, 348: 518–527.
31. Myhre, P. E.; Levy, M. L.; Eichenfield, L. F.; Kolb, V. B.; Fielder, S. L.; Meng, T. C.: Pharmacokinetics and safety of imiquimod 5% cream in the treatment of molluscum contagiosum in children. *Pediatr Dermatol* 2008, 25(1): 88–95.
32. Oriel, J. D.; Almeida, J. D.: Demonstration of virus particles in human genital warts. *Br J Vener Dis* 1970, 37: 37.
33. Siegel, J. F.; Mellinger, B. C.: Human papillomavirus in the male patient. *Urol Clin N Amer* 1992, 19: 83–91.
34. Smith, J. F.; Kowalski, R.; Esser, M. T.; Brown, M. J.; Bryan, J. T.: Evolution of Type-Specific Immunoassays to Evaluate the Functional Immune Response to GARDASIL®, a Vaccine for Human Papillomavirus Types 16, 18, 6, and 11. *Hum Vaccin* 2007, 4, 2–4.
35. Svare, E. I.; Kjaer, S. K.; Worm, A. M.; Østerlind, A.; Meijer, C. J.; van den Brule, A. C.: Risk factors for genital HPV DNA in men resemble those found in women: A study of male attendees at a Danish STD clinic. *Sex Transm Infect.* 2002, 78: 215–218.
36. Syed, T. A.; Ahmadpour, O. A.; Ahmad, S. A.; Shamsi, S.: Treatment of genital herpes in males with imiquimod 1% cream: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Drug Investig* 1998, 16(3): 187–191.
37. Syrjanen, K. J.; Heinonen, U. M.; Kauraniemi, T.: Cytologic evidence of the association of condylomatous lesions with dysplastic and neoplastic changes in the uterine cervix. *Acta Cytol* 1981, 25: 17.
38. Štáva, Z.: Kožní choroby vyvolané viry. In: Záruba, F. et al.: *Dermatovenerologie Praha*: Karolinum 1992: 226–238.
39. Van Opphofen, A.; Schöfer, H.; Henke, U.; Lenz, T.; Eul, A.: Randomisierte Vergleichsstudie zur anhaltenden Wirksamkeit von Imiquimod 5% Creme versus konventionelle ablative Methoden bei anogenitalen Condylomata acuminata. In: 59. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie. 2007, Abstrakt V. 20. 1. Berlin: 2007.
40. Villa, L.; Costa, R.; Petta, R. et al.: High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow up. *Br J Cancer*. 2006, 95: 1459–1466.
41. Weiner, J. S.; Edison, T. L.; Walther, P. J.: Oncogenic human papillomavirus type 16 is associated with squamous cell cancer of the male urethra. *Cancer Research* 1992, 52: 5018–5023.
42. World Health Organization. The current status of development of prophylactic vaccines against human papillomavirus infection. Report of a technical meeting, 16–18 February 1999. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1999: 1–22.
43. World Health Organization. Report of the Consultation on Human Papillomavirus Vaccines 2005. Geneva, Switzerland: World Health Organization Report; 2005: 1–38.
44. Workowski, K. A.: The 1998 CDC sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Curr Infect Dis Rep* 2000, 2: 44.

MUDr. Kolombo Ivan, FEBU
 Centrum robotické chirurgie a urologie
 Nemocnice Na Homolce Praha
 Roentgenova 2
 150 30 Praha 5
 Czech Republic
 e-mail: kolombo@seznam.cz
 ivan.kolombo@homolka.cz
 tel: + 420 724 314 097

informační revoluce

V ČESKÉ MEDICÍNĚ



www.mednews.cz | lékařský portál
www.pharmnews.cz | lékárnický portál



ODBORNÉ ZDROJE / VZDĚLÁNÍ / STÁT A PRÁVO / INSTITUCE / UDÁLOSTI / KARIÉRA / VĚDA A VÝzkUM / LÉČIVA / POJÍŠŤOVNY / KONFERENCE / KAZUISTIKY

Léčba kombinovanými estrogen-gestagenními přípravky: hormonální antikoncepce, hormonální substituce: rizika, přínos a perspektivy

MUDr. Jana Heresová, CSc.

MUDr. Marie Vrzáňová ^{*)}

Klinika nukleární medicíny a endokrinologie

2. LF UK a FN Motol, Praha

^{*)}Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Úvod

Kombinovaná hormonální kontracepce je u nás nejpoužívanější antikoncepční metodou. V současné době užívá některý z přípravků kombinované hormonální antikoncepce v České republice přibližně 34 % žen ve fertilním věku. Kromě zabránění početí má užívání hormonálních přípravků ještě celou řadu dalších pozitivních účinků na organismus ženy: příznivě upravuje intenzitu menstruačního krvácení, hlavně u žen s hypermenoreou a umožňuje kontrolu pravidelnosti krvácení. Významně snižuje intenzitu menstruačních bolestí, především u dívek s dysmenoreou a premenstruačním syndromem. U dívek a žen, které mají kožní projevy hyperandrogenemie (akné, hirsutismus, alopecie), má vhodný účinek na úpravu kožních a metabolických hormonálních změn (např. u syndromu polycystických ovarií). Při dlouhodobém užívání se uvádí snížení rizika výskytu rakoviny tlustého střeva a konečníku.

Významnou skupinou žen užívajících hormonální estrogenní nebo kombinovanou estrogen-gestagenní léčbu, jsou ženy s estrogen-deficitním syndromem, ať už po chirurgické ovarektomii nebo ženy v menopauze. Deficit estrogenů má vliv na funkci, řízení a strukturu mnoha orgánů. Cílem péče o ženy v klimakteriu je zlepšení kvality života včetně mentálních, emocionálních, kognitivních a sexuálních funkcí, zmírnění fyzických obtíží v časné fázi menopauzy a zabránění rychlého rozvoje tkáňových změn s dlouhodobými následky estrogenního deficitu. Data o výsledku hormonální terapie získaná na poli klimakterické medicíny po zhodnocení všech aspektů léčby evropskými a severoamerickými společnostmi pro menopauzu ukazují přednosti dlouhodobého užívání estrogenů v časné menopauze s těžištěm v metabolických, kardioprotektivních, urogenitálních a vazomotorických

symptomech, sledují mírné riziko cévních komplikací, trombembolismu a karcinomu prsu. Doporučení po zhodnocení WHI studie v roce 2002 paušálně omezující indikace léčby v primární i sekundární prevenci metabolických změn u postmenopauzálních změn se podařilo novými názory za posledních pět let částečně zvrátit a uvést hormonální substituční léčbu zpět do pozornosti klimakterické medicíny. Rok 2007 představuje určitý mezník, kdy evropské menopauzální společnosti v září 2007 vydaly doporučení přehodnotit tyto závěry, v říjnu 2007 severoamerická menopauzální společnost (NAMS) na mítinku v Dallasu doporučila zvážit do budoucnosti léčbu nízkodávkovanými preparáty HST, upřednostnit transdermální aplikace a využít alternativní způsob léčby klimakterických obtíží.

Historie

Základní klinická pozorování hormonálních účinků se objevují v literatuře v 19. století. Roku 1836 Bédor popisuje u pacienta s atrofí varlat feminizační syndrom. V téže roce popisuje Cooper změny příznaků onemocnění karcinomu prsu ve vztahu k menstruačnímu cyklu, roku 1845 Cooper upozornil na častou souvislost malých varlat a zvětšení prsní žlázy s celkově femininním vzhledem pacientů. Pozornost početí, možnostem jeho ovlivnění zásahem do přirozených regulačních mechanismů, se zabýval anglický vědec Beard. Studoval funkci ovarií a žlutého tělíska. První izolace hormonů z biologických materiálů se podařila až o čtvrt století později. V USA byly izolovány z moči klisen equiliny, látky estrogenní povahy, které se ve farmakoterapii udržely dodnes. Od roku 1932 se datují úvahy o podávání estrogenů ke zmírnění akutních klimakterických projevů. Ve 40. letech potom v USA nastal počátek hormonální substituční léčby podáváním konjugovaných equinálních estrogenů.

Vlastní chemická syntéza steroidních hormonů (noretisteron, mestranol) se však uskutečnila až na přelomu 40. a 50. let 20. století. Autory principu kombinovaného preparátu byli Pincus a Chang (USA), objevili základ dodnes nejužívanější antikoncepce. V průběhu následujících let byly původní užívané dávky estrogenů

významně sníženy. U žen s dělohou byla zavedena léčba kombinovaná s progestinami, jako náhrada za endogenní progesteron. Pro další vývoj byly důležité fáze: nahrazení mestranolu etinylestradiolem (EE), zkoušení různé fazicity (mono-, bi-, trifazické, kombifazické, sekvenční preparáty), byly vyvinuty další steroidy a jejich deriváty, zejména došlo k dalšímu vývoji progestinů, které snižovaly vedlejší účinky léčby při zachování spolehlivosti antikoncepcního působení. Podařilo se rozšířit spektrum použití od gynekologického, endokrino-logickeho, dermatologického k indikacím v prevenci orgánových změn spojených zejména se stárnutím v období perimenopauzálním a postmenopauzálním. Podařilo se upravit negativní vliv estrogenového deficitu na kognitivní funkce i změny orgánové, zejména na sekreční funkci cévního endotelu (zvýšení vazodilatačních a snížení vazokonstriktivních faktorů), lipidové spektrum, agregaci destiček i cévní tonus s vlivem na vývoj kardiovaskulárních komplikací (ateroprotektivní účinek). V 90. letech 20. století byla rozpracována řada nových přístupů hormonální terapie a teprve na přelomu 20. a 21. století je objevován vliv hormonů na úrovni molekulární biologie, který dává nové směry i preventivní hormonální léčbě a vývoji nových preparátů tak, aby byla zachována dobrá snášenlivost preparátů s širokým využitím v preventivní humánní medicíně jak v krátkodobém, tak dlouhodobém horizontu.

Kontraceptiva

Kontraceptiva jsou užívány k zabránění početí, respektive dočasné reverzibilní neplodnosti. Dělí se do dvou základních skupin: kombinovaná estrogen-gestagenní a gestagenní.

Dělení podle použitého estrogenu

Většina dnes používaných perorálních kontraceptiv obsahuje etinylestradiol (EE). Cílem estrogenového účinku je blokáda ovulace dosažená potlačením výdeje gonadotropinů (LH, FSH). EE zajistuje při pravidelném užívání dostatečné hladiny účinného steroidu v cirkulaci, snahou je stále snižovat dávku EE. Vyšší dávka estrogenů zajistí lepší kontrolu menstruačního cyklu, nižší výskyt amenorey, krvácení z průniku, ale zvyšují se rizika léčby. Nepřímá je korelace mezi dávkou estrogenů a rizikem hluboké žilní trombózy. U nižších dávek EE nežli 50 µg klesá i riziko TEN. Nejnižší dávky se používají 20–15 µg EE. U snížení pod tuto dávkou hranici nemusí být spolehlivá blokáda ovulace. Estradiol valerát je vhodný k substituční léčbě, jeho hladiny jsou více ovlivněny vstřebáváním GIT, blokáda ovulace není spolehlivá. U substitučních forem se používají nízké dávky estrogenů.

Rozdělení podle progestinů

Na rozdíl od estrogenní složky EE jsou gestagenní složky variabilní. Časté je dělení podle androgenní aktivity, nebo podle chemické struktury.

Historicky základní skupinu tvořily pregnany, C21-uhlíkaté deriváty 17-beta hydroxyprogesteronu s mírně androgenní aktivitou.

- Progestiny s **reziduální androgenní aktivitou** – takzvaná první generace – C19-estryny (noretisteron acetát), progestiny takzvané druhé generace C19-gonany – představitelem je levonorgestrel.
- Progestiny s **minimální androgenní aktivitou** – C19-uhlíkaté (norethisteron, lynestrenol). Nejužívanější jsou **gonany**, odvozené rovněž od struktury 19-nortestosteronu. Gonany – norgestrel, levonorgestrel, norgestimat, desogestrel, gestoden – tvoří skupinu takzvaných progestinů 3. generace, vykazující některé výhodné metabolické vlastnosti. Tvoří nejčastější komponentu jednotlivých kombinovaných preparátů.
- Progestiny s **antiandrogenní aktivitou**, kde je nejsilnější působící cyproteronacetát, asi o polovinu slabší dienogest a řadí se sem i drospirenon, ačkoli ten je představitelem další skupiny progestinů.
- Progestiny s **antimineralokortikoidním účinkem** – odvozeny od 17-alfa spirolaktonu, jediným zástupcem je dropirenón.

Klinický význam rozdílů použitých gestagenů je v metabolickém účinku. Čím menší androgenní aktivitu mají, tím menší je vliv na metabolismus sacharidů, příznivější vliv na spektrum lipidů (poměr HDL:LDL), hladinu cholesterolu. Progestiny s antimineralokortikoidní aktivitou, s natriuretickým účinkem, mají vliv na pokles krevního tlaku, snižují retenci vody a přispívají k udržení váhy. Čistě **gestagenní** preparát obsahuje levonorgestrel, je používán v HST ve formě dlouhodobě působícího nitroděložního tělska s řízeným uvolňováním účinné látky.

Estrogeny – metabolismus a tkáňové účinky

Sexageny obecně působí na vývoj a funkci reprodukční soustavy, mají účinek anabolický (kost, svaly, kůže) a ovlivňují vývoj nervové tkáně, chování a kognitivní funkce (behaviorální účinek).

Estrogeny, které se uplatňují v organismu, jsou **endogenní** z ovaria, nadledvin, tukové tkáně, nemají genotoxicický vliv. Estrogeny **exogenní** pocházejí ze životního

prostředí, fytoestrogeny, xenoestrogeny, mykoestrogeny, syntetické estrogeny antikoncepcie a hormonální substituční léčby. Některé metabolity těchto steroidů mohou mít genotoxicický vliv.

Tvorba a metabolismus přirozených estrogenů

Vlastní tvorba a sekrece estrogenů je řízena hypotalamo-hypofyzo-gonadální osou v ovariu. V malém množství vznikají estrogeny z prekurzorů androstendionu a dehydroepiandrosteronu ve tkáních. Působením skupiny enzymů aromatáz z nich konverzí vznikají estradiol nebo estron. Na aromatázu je bohatá tuková a svalová tkáň. Cílové tkáně jsou vybaveny receptory pro estrogeny (ER). ER má izoformu **alfa** (prsa, ovaria, děloha) a izoformu **beta** (kost, kůže, mozek). Výdej estrogenů kontroluje další ovariální hormon **inhibin**, řízený FSH, jeho pokles signalizuje nastupující menopauzu. Poznatky o roli estrogenů se stále vyvíjí.

Biologická dostupnost estrogenů a androgenů je regulo-vána vazbou na plazmatické transportní globuliny, volnější je vazba na albuminy. Estrogeny samy zvyšují tvorbu **SHBG** (sex hormone binding globulinu) v játrech. Vazebná afinita je vysoká, přičemž k testosterone je vyšší než k estradiolu. Estrogeny jsou vázány volněji, což přispívá k rychlejší mobilizaci hormonální zásoby. Tvorba SHBG v játrech je urychlena za některých patologických stavů jako je tyreotoxicóza a jaterní cirhóza.

Hladiny cirkulujících hormonů u žen neurčuje jenom jejich tvorba, ale i rychlosť **odbourávání**. Metabolické biotransformační pochody probíhají převážně v játrech, částečně v ledvinách a jiných tkáních. Estrogeny jsou dobře vstřebávány z gastrointestinálního traktu, podléhají enterohepatální cirkulaci. Syntetické estrogeny, ve srovnání s přirozenými estrogeny, mají výrazně pomalejší degradaci, déle ovlivňují jaterní metabolismus. Po konjugaci s kyselinou sírovou a glukuronovou se metabolity vylučují močí. Nezanedbatelným faktorem v metabolickém degradačním procesu steroidních hormonů a podaných léčiv je pokles funkce eliminačních orgánů v seniu (játra, ledviny), pokles aktivity některých enzymů (např. izoformy 3 a 4, cytochromu P 450 a demetylacních enzymů). Důsledkem je pokles transformace estrogenů při prvním průchodu játry (first-pass efekt).

Léky jako spirolakton přímo ovlivňují konverzi estradiolu na estron. Ketokonazol a testolakton ovlivňují aromatázový systém, ovlivnění enzymové aktivity se využívá i léčebně.

Vliv na prsní žlázu

Estrogeny jsou jednoznačně řídícími hormony fyziologického růstu **prsní žlázy**. Pokud dojde k nerovnováze androgenů a estrogenů, relativní či absolutní hyper-

estrinismus vede k hyperplazii mléčné žlázy. Mitotický účinek v tkáni mléčné žlázy je oponován androgeny, v děloze progesteronem. Ve tkáni mléčné žlázy byla prokázána přítomnost estrogenního receptoru. Progesteronový receptor v tkáni prsu byl objeven teprve nedávno (r. 1976), jeho funkce v onkogenezi karcinomu prsu dodnes není jasná. Vliv přirozených androgenů nebo slabě androgenně působících progestinů není objasněn, ale zdá se, že by mohl oponovat mitogenní účinek stimulovaný estrogeny.

Prolaktin se podílí na stimulaci růstu tubulární části mléčné žlázy u žen fyziologicky v těhotenství. Pro zdravý vývoj mléčné žlázy je zapotřebí souhry všech zúčastněných hormonů, přičemž každý z nich plní určitou specifickou úlohu.

Vlivy na kardiovaskulární systém

Estrogeny v produktivním věku chrání ženu před aterosklerózou. Hlavní **kardioprotektivní působení** spočívá v ovlivnění lipidového spektra: snižují hladinu celkového cholesterolu, zvyšují HDL cholesterol, brzdí oxidaci LDL cholesterolu a jeho ukládání do stěny cévní. Potlačují aktivitu jaterní lipázy. Estrogeny významně regulují arteriální průtok: vykazují přímý účinek na stěnu cévní. Zvýšením endotelální tvorby EDRF (vazodilatační endotel derived releasing factor-NO, hyperpolarizační faktor, prostacyklin) ovlivňují **vazodilataci, vazokonstrikci** EDCF (endotelerited constricting factor-endo-teliny) a **antiagregaci**. Významný je antioxidační efekt. V patogenezi hypertenze uplatňují vliv na roli plazmatických katecholaminů, zmírňují reakci na presorické podněty.

Účinek na hemokoagulaci není jednotný:

- **Fibrinolytický** (estrogeny snižují hladinu fibrinogenu a inhibitoru plasmatického aktivátoru v oběhu)
- **Protrombogenní** (snižují antitrombin III a také protein C aj.)

Vliv na metabolismus sacharidů

Estrogeny zvyšují inzulinovou senzitivitu a snižují inzulinémii.

Vliv na pojivové tkáně

Estrogeny ovlivňují metabolický stav kůže a kožních adnex, tedy hydrataci (tvorba kyseliny hyaluronové), podporují zvýšení elasticity kůže i zvýšení kolagenní složky, zvyšují růst a hustotu vlasů. Působí anabolicky na růst a stavbu kostí, snižují kostní resorpci, brání demineralizaci.

Vliv na nervovou tkáň, funkci mozku

Ve fetálním věku jsou estrogeny odpovědný za vývoj nejen fyzického, ale i psychického pohlaví (hypothalamus), tedy psychické identifikace jedince s pohlavím chromozomálním. Jejich nedostatek v kritické vývojové fázi může vést k nesouladu psychického a chromozomálního pohlaví postnatálně. Průkazné pozitivní ovlivnění kognitivních funkcí, nálady, spánku, deprese je objektivizováno psychologickými testy. Vliv na vývoj demence Alzheimerova typu je zdůvodňován ochranou nervových buněk před toxicním účinkem beta-amyloidu. Alzheimerova choroba je však onemocnění vyššího věku, vyskytuje se převážně u žen po 80. roce života. Ukazuje se, že estrogenní substituce může odádat projevy demence. Není však jisté, zda jim může zabránit. Příznivý vliv estrogenů v CNS je přisuzován zejména zlepšení průtoku krve mozkem. Estrogeny potenciují růst a větvení neuronů, tvorbu synapsí, ovlivňují metabolismus acetylcholinu a serotoninu. V pokročilém seniu však již ženy hormonální léčbu neužívají. Některé názory jsou proto k tomuto terapeutickému úsilí spíše skeptické, výsledky jsou nejednotné. Ovarektomie v mladším věku ženy relativně zhoršuje výskyt parkinsonismu i demence v postmenopauze ve srovnání s kontrolní skupinou žen. Je zřejmé, že i malá ovariální hormonální aktivita v klimakteriu a užívání HST v časně menopauze je pro další **neuroprotektivní** působení důležitá.

Gestageny – metabolismus

Gestageny zahrnují přirozený **progesteron** sekernovaný ovariem, žlutým těliskem a placentou, a **progestiny**, syntetické gestageny. Hlavním účinkem progesteronu jsou sekreční změny endometria, prevence hyperproliferace endometriální sliznice a v těhotenství. Jednotlivé přípravky estrogen-gestagenní terapie se odlišují v metabolickém účinku podle zvoleného progestinu. Progestiny při kontinuálním nebo sekvenčním podávání v druhé polovině cyklu kontrolují růst endometria, posléze i pseudomenstruační krvácení. Gestageny mají i vliv na vývoj metabolického syndromu v menopauze a postmenopauze (lipidické spektrum), ale deriváty 17-alfa spirolaktonu se mohou podílet i na prevenci cévních změn a hypertenze.

Trombembolie – vliv progestinů

V roce 1995 byly uveřejněny výsledky nezávislých studií, které sledovaly výskyt venózních trombembolických příhod u žen užívajících perorální antikoncepcí. Všechny došly k závěru, že antikoncepce s gestageny 3. generace je spojena s větším rizikem vzniku trombembolické nemoci (desogestrel, gestoden) než užívání

kontraceptiv s levonorgestrellem a estrogenem v nízkém dávkovacím schématu. Estrogeny svojí aktivitou vedou k prokoagulačnímu posunu (zvýšení faktoru VII, X, XII, snížení antithrombinu III, plasminogenu či fibrinogenu). Tento posun je částečně kompenzován zvýšením fibrinolytické aktivity, a to zejména u progestinů s reziduální androgenní aktivitou. Progestiny s nízkou androgenní aktivitou tuto příznivou vlastnost nevykazují, navíc méně inhibují estrogeny indukovanou tvorbu koagulačních faktorů v játrech. Progestiny jsou inhibitory enzymového systému cytochromu P450, snížením metabolické clearance prodlužují působení estrogenů v jaterní tkáni.

Kontraindikací léčby jsou nosiči homozygotní formy faktoru V-Leidenské mutace, deficitu antitrombinu III, deficitu C proteinu a jiných trombofilních mutací.

Progestiny – vliv na TK

Další skupinu progestinů tvoří **analog spirolaktonu** drospirenon (DRSP). Drospirenon je syntetický progestin s novou chemickou strukturou a z toho vyplývajícími odlišnými farmakologickými vlastnostmi nežli dosud užívané deriváty 19-nortestosteronu. Preklinické studie drospirenonu ukazují na účinky příbuzné přirozenému progesteronu. Má agonistickou aktivitu na progesteronovém receptoru, inhibiční aktivitu na receptoru pro testosteron a aldosteron se chová jako antagonist mineralokortikoidního receptoru.

Zanedbatelná je aktivita na estrogenním a glukokortikoidním receptoru. Metabolity drospirenonu jsou biologicky neaktivní, vylučují se močí a stolicí.

Drospirenon – mechanismus účinku

Estrogeny při průchodu játry (first-pass) stimulují syntézu substrátu angiotenzinogenu, to vede k aktivaci reninu, zvýšení angiotenzinu I, který je cestou angiotenzin-konvertujícího enzymu přeměněn na angiotenzin II – mohutné vazokonstrikční agens, sám působí konstrikci arteriol. Angiotenzin II v dalším kroku stimuluje tvorbu a výdej aldosteronu v kůře nadledvin. Estrogeny i aldosteron zvyšují retenci směnitelného natria a vody v organismu, zvyšuje váhu a tlak krve. Aktivaci sympatického nervového systému a inhibici parasympatického systému ovlivňuje aldosteron nepříznivě poddajnost tepen. Antagonisté aldosteronu, například spironolakton a jeho derivát drospirenon působí antimineralokortikoidně, působí proti estrogeny stimulovalné aktivitě systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS). Výsledkem je snížení krevního tlaku, redukce otoků, snížení váhy. Tato vlastnost je nazývaná PARA účinek (progesterogen vykazující antagonismus vůči receptorům aldosteronu). Drospirenon je přibližně

sedmkrát silnější antagonistu receptorů aldosteronu než spironolakton, má schopnost snížit krevní tlak u hypertoniček před i po menopauze. Zvyšuje účinnost současně podávaných antihypertenziv (zejména ACEI, blokátory AT I receptoru). Přesto, že drospirenon vykazuje snížení krevního tlaku u mírně hypertenzních žen, nemá žádný účinek na normotenzní ženy, nevede k hypotenzi.

Kardiovaskulární výhody vyplývají z antialdosteronové aktivity drospirenonu, který blokuje receptory pro aldosteron na více úrovních. Vyvažuje natriumretenční, protrombogenní a hypertenzní efekt estradiolu. V cévách snižuje endoteliální dysfunkci (NO), v myokardu riziko vzniku fibrózy a arytmie. Ovlivněním TK snižuje komplikace metabolického syndromu a ICHS s cílem snížení kardiovaskulární morbidity a mortality u žen užívajících hormonální estrogen-gestagenní léčbu.

Vlastnosti drospirenonu jako antagonisty aldosteronu:

- Zvýšené vylučování sodíku, prevence edémů, prevence zvyšování tělesné hmotnosti
- Prevence cévních změn
- Snižení systolického a diastolického tlaku
- Snižení některých srdečních arytmíí
- Snižení inhibitoru aktivátoru plasminogenu (PAI-1)

Drospirenon je mírně **antiandrogenní**, což je další výhodnou vlastností, zejména v úpravě lipidického spektra (zlepšuje poměr HDL/LDL). Podporuje ateroprotektivní vliv estrogenů. Antiandrogenní působení je výhodné zejména u žen s kožními projevy hyperandrogenního syndromu, které může významně při dlouhodobém užívání zlepšit.

Drospirenon a kostní metabolismus

Účinek kombinovaného preparátu s estrogeny na kostní denzitu (BMD) se pozitivně odráží ve změnách biochemických markerů kostní přestavby. Hladiny markerů kostní resorpce v séru (osteokalcin, kostní alkalické fosfatázy) a moči významně klesají u uživatelek, ve srovnání s kontrolní skupinou.

Kontraindikací podávání DRSP jsou závažná onemocnění jater, ledvin a adrenální nedostatečnost, vrozená adrenální hyperplazie se solnou poruchou.

Hormonální substituční léčba (HST)

Estrogen – deficitní syndrom

- **Neurovegetativní (vazomotorický) syndrom:** pocení, návaly horka, poruchy spánku, podrážděnost, deprese, bolesti hlavy, bušení srdce

- **Organický (psychosomatický) syndrom:** suchost sliznic, urogenitální symptomy, inkontinence, snížení libida, infekce močových cest, nervozita, lítostivost, porucha koncentrace, rozhodování, paměti, únava.

Metabolické příznaky: spektrum lipidů, osteoporóza, DM, viscerální obezita

Příčiny:

- chirurgické odstranění vaječníků u mladších žen
- předčasné selhání ovaria (imunologické příčiny)
- klimakterium

Vliv HST na kardiovaskulární systém (KV systém)

Kardiovaskulární komplikace jsou hlavní příčinou mortality a morbidity žen v druhé polovině života s nástupem menopauzy (epidemiologické studie). Starší ženy představují ohraničenou skupinu zatíženou rizikem CMP a IM. Hypertenzí trpí až 80 % žen nad 70 let.

Framinghamská studie (1978) ukázala, že rizika ICHS jsou u žen později nastupující, nežli u mužů. Pre-menopauzální ženy mají nižší výskyt kardiovaskulární onemocnění proti mužům, roli hrají věk, rodinná zátež, pohlaví. Vysvětlením je ochranný kardioprotektivní účinek estrogenů. U starších žen se zvyšuje váha, abdominální obezita, snižuje se citlivost k inzulinu, mění se poměr lipidů HDL/LDL, zvyšuje cholesterol. Tyto faktory vedou k zvýšení systolického i diastolického TK. Zvýšení inzulinorezistence vede postupně k zvýšení hladiny plazmatické glukózy a diabetu mellitu. Komponenty metabolického syndromu, kouření, fyzická inaktivita, stres a další individuální rizikové faktory ovlivňují riziko vývoje a prognózy kardiovaskulárních onemocnění.

Estrogeny mají přímý vliv na regulaci TK dvojím způsobem:

- **Nongenomový účinek** – modulací endoteliální funkce (NO) a následné vazodilatace. Na endotelu nezávislá cesta mediovana iontovými kanály.
- **Genomový účinek** zprostředkováný ER.

Vazodilatační a vazoprotektivní účinek estrogenů je podporován schopností snížit syntézu endogenních katecholaminů, které se podílejí na vazokonstrikci, zvyšují retenci natria ledvinou a vedou ke zvýšení TK. U estrogen-deficitních stavů je homeostáza narušena. Vzniká nerovnováha mezi funkcí NO a angiotenzinu II. RAAS hraje hlavní roli v kontrole TK, natriuréze a objemu tekutin. Tvorba reninu a angiotenzinu II stoupá u postmenopauzálních žen. Zvýšení TK je multifaktoriální: aktivace RAAS, metabolický stres vede k zvýšení napětí sympatiku, zvýšení váhy, abdominální obezita, dyslipidemie a diabetes mellitus a negativní vliv snížené fyzické aktivity.

Mnoho prací i metanalýz různých klinických studií bylo věnováno rizikovým faktorům hormonálního účinku. V roce 2002 byly formulovány výsledky vyplývající z předčasně ukončené větve studie HERs a větve studie WHI s kombinovanou HST (konjugované estrogeny) pro vysoký výskyt koronárních a cévních mozkových příhod v prvních dvou letech užívání HST. Výsledky ukázaly, že HST není vhodná pro sekundární prevenci ICHS. Z podrobnější analýzy čistě estrogenní větve WHI vyplynulo, že mladší ženy mezi 50–59 lety měly nižší výskyt KV příhod ve srovnání s placebovou skupinou. Ukazuje se tedy, že u zdravých žen krátce po menopauze (kolem 5 let) není HST ať samotným estrogenem, nebo kombinací estrogenu s gestagenem spojena se zvýšením KV rizika. Užití HST u menopauzálních žen se však redukuje na indikace akutního vazomotorického syndromu v časné perimenopuze, kde benefit léčby převažuje nad riziky. Tento poměr se mění u žen starších, v postmenopauze, riziko KV onemocnění se zvyšuje a užití HST u žen jako primární nebo sekundární prevence KV onemocnění v klinické praxi není používána. Nově hodnocené účinky spironolaktonu v léčbě metabolického syndromu však ukazují příznivé účinky. Analog spironolaktonu **drosipronon** pro své unikátní vlastnosti nabízí účinný preparát pro menopauzální ženy s hypertenzí. Přesto by DRSP/E2 neměl být chápán jako primární antihypertenzivum, ukazuje ale výhodný synergický účinek se standardní antihypertenzní léčbou (ACEI, AT1 receptorové blokátory), v ovlivnění retence natria, vody a udržení váhy, proto je v individuální plánované hormonální léčbě preferován. Evropští kardiologové na základě zpracování 12 kohortových studií zpracovali data 93 298 žen (TK, cholesterol, věk, země) a stanovili rizika úmrtí na KV komplikace v příštích 10 letech v Systematic Coronary Risk Evaluation – SCORE. Data odráží evropskou verzi epidemiologické Framinghamské studie (2003). Evropská kardiologická společnost ukázala rozsah rizika metabolických a kardiovaskulárních onemocnění u žen v nejohroženějších zemích. V zásadě ukázala, že změna životního stylu, pohybová aktivita, dieta a farmakologická intervence může rizika kardiovaskulárního onemocnění minimalizovat.

Riziko trombembolické komplikace (TEN)

Studie EVTET (Estrogen in Venous Tromboembolism Trial) RR 2,9 byla předčasně ukončena pro vysoké relativní riziko komplikací (RR 2,9). Při podrobné anamnéze se zaměřením na rodinnou anamnézu je možné vyvarovat se rizika TEN. Plošné vyšetření screeningu je limitována ekonomicky. Preventivně je vhodné používání jiné než perorální formy substituce, která nejvíce ovlivňuje jaterní metabolismus. Méně riskantní je aplikace níz-

koestrogenní HST transdermální, transkutánní, novější v nosním spreji. Další možnosti volby dávky a aplikace jsou již připravovány. Je jen otázka času, kdy se rozšíří výběr těchto preparátů.

Karcinom prsu a HST

Karcinom prsu je nejčastější karcinomem a tvoří 31 % všech zhoubných nádorů žen. Bylo identifikováno množství rizikových faktorů, jako například vyšší věk, rasa, rodinná anamnéza, genetické vlivy, hormonální faktory (bilaterální ovarektomie, věk menarché, první porod, menopauza, kojení, denzita prsu), životní styl (alkohol, obezita, příjem tuku v potravě, fyzická aktivity, kouření) a faktory životního prostředí. Spojení mezi všemi rizikovými faktory a výskytem karcinomu kolísá. Mutace genů BRCA-1 a BRCA-2 úzce souvisí s výskytem karcinomu, ale tvoří asi desetinu všech karcinomů mammy. Ženy nositelky mutací mají prospěch z ovarektomie.

Provedené epidemiologické studie ukázaly na fakt, že samotné podání estrogenů, zvláště nízkých dávek (2 mg estradiolu a méně), vykazuje podstatně nižší riziko karcinomu prsu nežli u podávání estrogen-gestagenních preparátů. Účinky progesteronu mohou být rozdílné, podle dávky, způsobu podání a estrogenního prostředí. Mammografická denzita prsu ukazuje na vztah mezi exogenním progesteronem a epiteliální proliferací prsu. Remodelace tkáně prsu vzniká nárůstem stromálních proteoglykanů. Interakce mezi epitolem a stromatem má velký význam pro normální vývoj prsu, ale i pro kancerogenezi. Zvýšení rizika výskytu karcinomu mammy je neoddiskutovatelným faktorem.

Reanalyza 51 epidemiologických studií 1997 (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer) prokázala, že zvýšení relativního rizika je v závislosti na délce užívání.

Iowa Women Health Study ale upozornila na fakt, že příznivější histologický nález koreloval s užitím estrogenů, kdy uživatelky byly častěji kontrolovány. Záchyt neoplazie umožnil včasnu léčbu.

V posledních letech se v diagnostice a léčbě objevují nové přístupy jako výsledek molekulárně biologických výzkumů. Na současné úrovni znalostí je přijat závěr, že estrogeny v onkogenezi karcinomu prsu fungují jako promotor, nikoliv jako iniciátor. Diagnóza karcinomu je kontraindikací podávání HST.

Kostní metabolismus

Osteoporóza v populaci menopauzálních žen je systémové onemocnění skeletu v důsledku změn množství a kvality kostní hmoty, predisponuje ke vzniku zlomenin. Osteoporóza postihuje asi 5 % obyvatelstva, z toho

polovinu tvoří ženy nad 70 let. Etiologie je multifaktoriální, spojená s genetickými faktory, životním stylem, výživou, suplementací vitamínem D, ovlivněna léky (kortikoidy), nemocemi (tyreotokoxóza), imobilizací. Diagnostika je na základě biochemických ukazatelů a měření hustoty kosti (BMD) – denzitometricky (DXA). Výsledek měření kostní denzity hodnotíme jako T a Z skóre. Hranice je -2,5, nižší hodnota, odpovídá riziku zlomenin. Zlomeninám lze předejít preventivními opatřeními, včasním vyhledáváním osob se zvýšeným rizikem, eliminací ovlivnitelných faktorů rizika a medikamentózně. Na základě publikovaných stanovisek SZO (2003) HST není lékem 1. volby v prevenci postmenopauzální osteoporózy, i když byl prokázán vliv na zlepšení kostní denzity. Zásadní význam má životní styl, výživa, pohybová aktivita, vitamin D a suplementace kalciem. Zkoumá se vliv alternativní léčby (fytostrogeny, tibolon).

Závěr

Užívání hormonální kombinované estrogenní a gestagenní léčby je pro ženu důležitým přínosem zlepšujícím kvalitu života. Hlavní funkce HAK je zabránění početí, úprava intenzity krvácení, kontrola pravidelnosti menstruačního cyklu, snížení bolesti během menstruace a ovlivnění premenstruačního syndromu. Volbou vhodného progestinu můžeme měnit vlastnosti jednotlivých preparátů kombinované kontracepce. Výhodou pro mnoho žen je antiandrogenní účinek estrogenů, potencovaný vybranými progestinami na kožní symptomy hyperandrogenemie (akné, hirsutismus, alopecie). Požadavky na HAK jsou spolehlivost a bezpečnost, dobrá tolerance a kontrola menstruačního cyklu.

Při dlouhodobém užívání je snížen výskyt kolorektálního karcinomu. Vliv na onkogenezi karcinomu mammy je znám a dnes studován metodami molekulární biologie z hlediska genotoxicity a vztahů jednotlivých promotorů. Nové poznatky pomohou stanovit ohroženým ženám preventivní nebo léčebné přístupy. V současnosti není problémem účinnost antikoncepčních metod, ale zvýšení compliance a eliminace chyb uživatelek, výběr hormonálního prostředku, který není provázen vedlejšími nežádoucími účinky, zaměření a využití příznivých zdravotních a kosmetických účinků odpovídajících životnímu stylu a potřebám žen ve fertilním věku.

U žen, u kterých již dochází ke snížení hormonální aktivity ovaria v perimenopauze, nebo po chirurgické ovarektomii, jsou indikací hormonální substituční léčby zejména těžké vazomotorické symptomy a komplikace estrogenového deficitu. Neuroprotektivní vliv estrogenů lze veden k metabolickým změnám mozku a účinně bránit časné demenci. Tento ochranný vliv estrogenů

přetrhává při léčbě HST v časné menopauze dostatečně dlouho. Nověji se na zlepšení kognitivních funkcí, paměti, sexuality a dalších funkcí zkoumá vliv i dalších steroidních hormonů například slabých androgenů.

Syntetické estrogeny, zejména perorální formy, vytvářejí riziko při průchodu játry, jednak cholestázou, jednak vlivem na jaterní metabolismus steroidů při průchodu játry (first-pass efekt) a biotransformačních pochodech. Zejména u syntetických estrogenů je delší metabolická clearance. Ve svém důsledku ovlivňuje hormonální léčba manifestaci poruch srážlivosti krve, tvorbu protrombogenních faktorů. Vrozené mutace genu pro faktor V a další poruchy koagulace jsou kontraindikací léčby, i když v populaci se často vyskytují skrytě a ne každá žena je ohrožena trombembolickou příhodou. Rizika TEN je však důslednou anamnézou a individualizací léčby možné snížit na minimum. V postmenopauzálním období je mnoho žen ohroženo zvýšenou morbiditou a mortalitou na kardiovaskulární onemocnění, rizikem metabolického syndromu a hypertenze. Nepříznivé podmínky metabolického syndromu potenciuje estrogeny stimulovaná tvorba angiotenzinogenu v játrech. Tento substrát je systémem renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) konvertován na vazopresorický angiotenzin II. Stimuluje v kůře nadledvin sekreci aldosteronu, tím podporuje retenci sodíku a vody, vzestup váhy a krevního tlaku. Hypertenze je významný faktor kardiovaskulárních onemocnění. Progestin, analog spirolaktonu drospirenon, má významné antimineralokortikoidní vlastnosti, které naopak mohou vyvážit natrium retenční estrogenův účinek, snížit TK u hypertoniček, přičemž u normotenzních žen se chová neutrálne. Při rozhodování o léčbě je tedy vhodným kandidátem s perspektivou snížení kardiovaskulárních komplikací ohrožené skupiny žen, jak již bylo uvedeno, není lékem 1. volby, ale svým účinkem spolu s antihypertenzivy výrazně pomáhá v kontrole TK a dalších metabolických komplikací. Předpokládá se, že právě nové progestiny umožní změnit a popřípadě eliminovat kardiovaskulární rizika léčby HAK/HST, která v minulém desetiletí řada studií potvrdila. Prospěch a riziko související s užíváním estrogen-gestagenové léčby je v současné době stále poměrováno s výsledky randomizovaných studií. I když řada výsledků zůstává nejednoznačná, nelze tyto závěry aplikovat na všechny preparáty. Nové kombinované hormonální přípravky jsou svým dávkováním, účinkem a aplikační formou bezpečnější a přinášejí nové vlastnosti příznivě ovlivňující negativní metabolické změny související s estrogenovým deficitem. Při užívání byla stanovena přísná pravidla, individuální plán léčby ve shodě s léčebnými cíli, pravidelné kontroly uživatelek, které by

odhalily včas metabolická, kardiální a nádorová rizika. Vývoj dává naději do budoucna. Slibné jsou výsledky při užití nových progestinů jako drospirenonu v léčbě hypertoniček. Od roku 2000 zkoumá klinická randomizovaná studie LIBERATE účinky tibolonu na prsní žlázu. Tiblon byl pro své kombinované účinky v jednotlivých tkáních zařazen mezi STEARs (Selective Tissue Estrogenic Activity Regulators) na prsní žlázu, výsledky budou vyhodnoceny teprve v roce 2008. O směru účinku metabolitů tétoho látek rozhoduje enzymové vybavení v jednotlivých tkáních. Enzymy katalyzují vznik estrogenně, androgenně nebo progestagenně aktivního metabolitu. Využití je z hlediska bezpečnosti zejména u osteoporózy.

Je důležité, že období systematického hodnocení rizik i benefitu léčby HAK/HST byla zveřejněna a široce posledních pět let diskutována.

Žena 21. století je vystavena ve větší míře každodennímu stresu s nežádoucí aktivací sympatického i parasympati-

ckého nervového systému, s hypertenzí a riziky kardiovaskulárních příhod, ale i rizikem vzniku neoplazie. V potravinovém řetězci vedle přirozených látek s estrogenními vlastnostmi jsou přítomny i fytoestrogeny, xenobiotika. Některé chemické struktury, například léky, kosmetické přípravky a jiné působí jako dysruptory hormonálního receptorového účinku s potenciálním vlivem na karcinogenezi mammy a další komplikace. Poznání negativních účinků inspirovalo vývoj novějších, bezpečnějších preparátů nebo zavedení dalších aplikačních možností. Významné pracovní skupiny se podílí na mezioborové spolupráci gynekologů, internistů, dermatologů, endokrinologů a dalších odborů. Zdá se, že rok 2007 se stal mezníkem v diskusi o léčbě a v příštích letech se otevřou další cesty využití příznivého účinku estrogenů a gestagenů v léčbě fertilitních žen i v prevenci estrogen-deficitního syndromu v menopauze.

Literatura

1. Bendová, M.: HRT u pacientek s karcinomem prsu. Klimakterická medicina, 2008, 1(13), 17–22.
2. Bendová, M.: Tibolon a prs – z pohledu studie LIBERATE. Praktická gynekologie, 2006, 5 (suppl), 10.
3. Chovanec, J.; Dostálková, Z.; Navrátilová, J.: Karcinom prsu – aktuální problém. Interní medicina pro praxi, 2008, 10(2), 84–89.
4. Collins, P.: Management of cardiovascular risk in the perimenopausal woman: a consensus statement of European cardiologists and gynecologists. Gynecology forum, 2007, 12(4), 28–32.
5. Daly, C.: The prevention of cardiovascular disease in Women. Gynecology forum, 2007, 12(4), 6–10.
6. Donát, J.: Nové hranice menopauzy – aktuality z 18. mítinku NAMS v Dallasu, Klimakterická medicina, 2008, 1(13), 5–9.
7. Driák, D.: Perspektivy antikoncepcí, Gynekolog , 2007, 16, 20–25.
8. Fait, T. a kol.: Estrogenní deficit. Praha: Maxdorf Jessenius 2007, 276.
9. Heresová, J.; Hampl, R.; Stárka, L.: Gynekomastie. 1991 Praha: Avicenum 39.
10. Líbalová, Z.: Kontraceptiva. Moderní gynekologie a porodnictví, 2003, 12(3), 415–426.
11. Oelkers, W.: Drospirenone, a progestogen with antimineralcorticoid properties: a short review. Mol Cell Endocrinol. 2004, 217, 255–261.
12. Pitt, B.; Zannad, F.; Remme, W. J. et al.: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med. 1999, 341, 709–717.
13. Rübig, A.: Drospirenone: a new cardiovascular-active progestin with antialdosterone and antiandrogenic properties. Climacteric. 2003, 6 (suppl 3), 49–54.
14. Rübig, A.: Drospirenone: a new cardiovascular-active progestin with antialdosterone and antiandrogenic properties. Climacteric. 2003, 6 (suppl 3), 49–54.
15. Rulcová, J.: Kombinovaná orální kontraceptiva s pozitivním vlivem na pleť z dermatologického hlediska. Klin.Farmakol. Farm. 2005, 19, 225–228.
16. Stárka, L. a kol.: Aktuální endokrinologie. Praha: Maxdorf Jessenius 1999, 721.
17. Strothmann, A.; Schneider, H. P. G.: Hormone therapy: the European women's perspective. Climacteric 2003, 6, 337–346 .
18. Warming, L.; Ravn, P.; Nielsen, T.; Christiansen, C.: Safety and efficacy of drospirenone used in a continuous combination with 17-b-estradiol for prevention of osteoporosis. Climacteric. 2004, 7, 103–111.

MUDr. Jana Heresová, CSc.
KNME 2. LF UK a FN Motol v Praze
V Úvalu 84
150 00 Praha 5
e-mail: jana.heresova@fmotol.cz

Ženská sexualita a uropoetický systém

MUDr. Zlatko Pastor

GONA s.r.o., Soukromé sexuologické centrum
Praha 1

Úvod

Urogenitální trakt má společný embryonální základ, cévní zásobení a inervaci ze stejných nebo vzájemně souvisejících center, je hormonálně dependentní na ženských pohlavních hormonech. Estrogenní receptory jsou v oblasti uretry, trigona a v menší míře i v těle močového měchýře a svalech pánevního dna. Dolní části močového a pohlavního ústrojí jsou v těsných vývojových a topografických vztazích. Sexuální aktivita může proto vyvolat problémy močového traktu a naopak. Tyto problémy jsou relativně časté.

Sexuální problémy a uropoetický trakt

U mladých žen dochází při pohlavním styku mechnickou irritací močové trubice a kolonizací mikroflórou nového partnera často k postkoitální cystitidě, respektive uretritidě (honeymoon cystitis, „libánková cystitis“). Podobné postkoitální problémy vnímají relativně často i perimenopauzální ženy bez hormonální substituce. Je to způsobeno porušenou trofikou vaginální sliznice důsledkem nedostatku estrogenů, pomalejším nástupem a méně účinnou lubrikací. Mikní postkoitální problémy se někdy zaměňují či směšují se syndromem hyperaktivního měchýře (overactive bladder, OAB). Syndrom OAB bývá pohlavním stykem akcentován nebo je jednou z příčin při jeho rozvoji. Hyperaktivní močový měchýř popisujeme jako soubor symptomů signalizujících potenciální dysfunkci dolních močových cest. Jedná se o náhle vzniklé pocity silného nucení na močení (urgence), časté močení (více jak 8x denně) a nykturie. Urgentní inkontinence se objevuje asi u třetiny pacientek s OAB.

Postkoitální mikní dyskomfort (urgence, polakisurie a dysurie) se vyskytuje nejčastěji bezprostředně po styku, ale i s latencí několika dnů. Odezní většinou spontánně a léčba není nutná. V některých svízelných případech pozorujeme potíže skoro při každém styku.

U hypoestrinních žen (perimenopauza, laktace) je řešíme hormonální terapií, jindy doporučujeme omezit

stimulaci rizikových partií, stabilizovat poševní ekosystém (vyloučit rizikové sexuální praktiky typu análního a orálního sexu či používat metody bariérové antikoncepce). K chemoterapeutické profylaxi nebo terapii postkoitálních mikních problémů (lokální krémy nebo celková medikace) infekční etiologie přistupujeme u torpidních recidivujících případů. V situacích, při kterých dominují symptomy OAB vázané na sexuální aktivity, doporučujeme na přechodnou dobu terapii anticholinergiky ke zklidnění hyperaktivního měchýře.

Sexualita a ženská močová inkontinence

V sexuálně-urogynekologické oblasti, tedy u žen, u nichž se vyskytují posessupotíže urologického charakteru nebo kde sexualitu komplikují primárně urologické choroby, rozlišujeme několik okruhů problémů. Nacházejí se v rovině psychogenní, somatické, sociální, hygienické a dalších. Většinou se kombinují. V psychogenní oblasti ženu trápí problémy základního onemocnění (např. potíže s únikem moče nebo polakisurie). Bývají příčinou dysforií, neuróz i depresí, vyvolávají pocity studu a hanby. Některé ženy se proto sexu raději vyhýbají. Urogynekologické nemocnění komplikuje párový sexuální život i autoerotické aktivity. V somatické oblasti se setkáváme se sexuálními problémy, které souvisí s důsledky inkontinence moče (macerace genitálu unikající močí, zápach, irritace perinea a podobně). Inkontinence je stav, při kterém působí objektivně prokazatelný mimovolní únik moči sociální a hygienické problémy. Incidence ženské močové inkontinence je vysoká. Každá druhá žena, i mladších věkových kategorií, má během života potíže s udržením moči či s projevy hyperaktivity měchýře. S přibývajícím věkem se pohotovost k inkontinenči moči výrazně zvyšuje. Její příznaky se vyskytují mezi 12–57 % v celé populaci. Asi polovinu všech forem inkontinence představují případy čisté stresové inkontinence (SI), ve 20 % se vyskytuje stresová inkontinence v kombinaci s urgentní a ve 30 % se jedná o čistě urgentní močovou inkontinenči (UI). Za stresovou formu močové inkontinence jsou zodpovědné změněné anatomické poměry v oblasti vesikoureterální junkce a sfinkteru močového měchýře, které při zvýšení nitrobiřního tlaku neplní svoje funkce. Při urgentní formě poruchy držení moči dochází ke ztrátě kontroly nad detrusorovým reflexem a nestabilní močový měchýř reaguje spontánními stahy provázenými silným nucením, které pacientka nemůže vůlí potlačit. Únik moče při sexu se vyskytuje alespoň

občas až u poloviny žen s močovou inkontinencí. U urgentní inkontinence, zvláště u její motorické formy, se vyskytuje častější únik moče na vrcholu orgasmu díky detrusorové nestabilitě měchýře. U pacientek se stresovou inkontinenčí, u nichž je snížená uretrální rezistence a transfer faktor lineárně klesá od vnitřního k zevnímu ústí uretry, je častější penetrační forma inkontinence při imisi penisu. Léčebné ovlivnění bývá obtížné, závisí na terapii základního onemocnění a podpůrné psychoterapii. Zlepšení někdy nastává u žen s penetrační formou inkontinence po operačním řešení stresové inkontinence. Přiležitostně se však penetrační únik moči vyskytne právě po operaci SI, i když byla žena původně při styku kontinentní. Orgastickou inkontinenčí (únik moči při UI) léčíme farmakoterapií, jejímž cílem je zklidnění dráždivého měchýře. Při pohlavném styku či nějakou dobu po jeho skončení může dojít také k retenci moči. Objevuje se u žen s descensem dělohy a poševních stěn, při němž může dojít k mechanickému ohnutí uretry klesající dělohou, nebo u žen při silném vzrušení, snad vlivem hyperemie či dysfunkcí sfinkteru močového měchýře.

Ženská ejakulace

V souvislosti s únikem moči při sexu je často zmiňován fenomén ženské ejakulace. Jedná se o expulci určitého množství (několik kapek až stovek mililitrů) transparentní tekutiny na vrcholu sexuálního vzrušení. Vyskytuje se u obzvláště vzrušivých žen. V takto popsané definici se objevuje alespoň někdy u několika procent žen v populaci. Existence tohoto fenoménu je nesporná. Otázkou zůstává původ a složení ejakulační tekutiny. Vyprovokování ženské ejakulace je velmi individuální a dochází k ní při rozličném způsobu stimulace (klitorisu, přední stěny poševní, uretry, libovolného místa v pochvě, při anální stimulaci či kdekoli jinde). Často je ženská ejakulace dávána do souvislosti se stimulací takzvaného G bodu. Jeho existence nebyla nikdy anatomicky prokázána a fenomén ejakulace teorii o jeho existenci nepotvrzuje. Jisté však je, že při stimulaci místa, kde by se měl hypoteticky nacházet, může k ejakulaci dojít, ovšem stejně tak, jako při dráždění i jiných oblastí. Teorie o takzvaných zaručených bodech či oblastech sexuálního vzrušení (body G, M, P, zóny AFE, H, S, V, Z a mnohé jiné), které jsou ve společnosti všeobecně přijímány, bývají často u jedinců s většinovými standardními sexuálními prožitky přičinou psychotraumatizace, nespokojenosti s vlastním tělem a pocitů sexuální nedokonalosti. Jestliže jsou lidé falešně informováni o anatomických předpokladech a tělesných funkčích nebo jsou výjimečné skutečnosti disponovaných

jedinců vydávány za normu, může to u běžné populace vyvolávat stavy méněcennosti či sexuální nedokonalosti se všemi možnými konsekvensemi. Teoreticky existují tři hypotetické zdroje ejakulační tekutiny. Může se jednat o moč, vaginální lubrikační tekutinu nebo sekret Skeneho parauretrálních žláz (tzv. ženské prostaty). První popis ženské prostaty (analogicky můžeme hovořit o mužském prsu) podal De Graaf v roce 1692. Popsal tkáňové struktury žláz a vývodů vyskytující se variabilně okolo distální části ženské uretry. Pojmenovány však byly podle Skeneho, který se jimi zabýval až o 200 let později, v roce 1880. Zviačič na základě imuno a enzymohistochemických vyšetření těchto tkání usuzuje, že jsou Skeneho žlázy ekvivalentem prostaty muže, avšak v porovnání s mužskou prostatou, kde je jednoznačná převaha žlázového parenchymu nad vývody, je tato situace u ženy většinou opačná. Podle klinických zkušeností, vlastních pozorování a analýzy ejakulační tekutiny usuzuje, že se může jednat o různé situace a zdroje této tekutiny. V prvním případě, kdy se jedná o mohutné výstříky „vodotryskového“ charakteru, jde s největší pravděpodobností o moč. Je vypuzována stahy detrusoru močového měchýře močovou trubicí, protože jiný sval v této oblasti, který by něco podobného dokázal, neexistuje. Dokazují to i biochemické rozbory, kdy se pro spolehlivou diferenciaci neznámé tekutiny od moči vyšetřuje pH, zinek, kreatinin, albumin, CK, kyselá fosfatáza, glukóza, kalium a další parametry. V případech, kdy dochází po vysunutí penisu z pochvy k výtoku „gejzírovitého“ charakteru, se pravděpodobně jedná o lubrikační tekutinu, která se transudací nahromadila v pochvě při pohlavním styku. A ve třetím případě, při vypuzení tekutiny „pramenitým“ způsobem, může jít o sekret Skeneho žlázek, či jeho příměs, což dokazují rozbory, ve kterých je prokázána kyselá fosfatáza a prostatický specifický antigen. Úkaz ženské ejakulace je ze sexuologického hlediska sice zajímavý, ale pro ženskou sexualitu není typický. V differenciální diagnostice je užitečné rozlišovat orgastickou inkontinenčí od ejakulačního orgasmu. Inkontinenčí při orgasmu se vyskytuje převážně u žen s urgentní formou močové inkontinence, je vnímána jako nežádoucí efekt, vyvolává pocity studu a negativní emoce. Partner vnímá únik moči při styku v tomto případě negativně. Ejakulační orgasmus – ženská ejakulace – se vykytuje rovněž na vrcholu orgasmu, ale je vnímána vysloveně pozitivně, ženě přináší pocity uvolnění, katarze a vrcholného sexuálního zážitku, partnery je přijímána většinou pozitivně.

Sexualita a urogynekologické operace

Urogynekologické operace se provádějí většinou u žen se stresovou formou močové inkontinence. U jiných typů poruch držení moče (urgentní forma inkontinence) by mohla operační intervence tyto symptomy spíše zhoršit. Většina inkontinentních žen je starších, některé párový sex již neprovozují. U sexuálně aktivních inkontinentních žen se setkáváme s únikem moči při sexu zhruba ve třetině případů. Tyto ženy trpí také daleko častěji sexuálními dysfunkcemi. Inkontinentní ženy se sexuálními problémy si slibují od operace vyřešení základního onemocnění a odstranění sexuálních dysfunkcí či alespoň návrat k uspokojivému stavu. Dříve byla většina operací pro stresovou inkontinenci (SI) založena na principu navrácení ureterovesikální junkce a proximální části uretry do normální polohy, tedy do místa, kde na močovou trubici působí intraabdominální tlak. Patřily mezi ně různé druhy závesných operací, nejznámější operace tohoto typu je dodnes používaná Burchova kolpopexa, jejíž princip spočívá v závesu uretry a hrdla močového měchýře k ligamentu ileopectineum. V současnosti preferujeme spíše různé typy páskových operací (TOT, PVT), které jsou založeny na pooperačním kolénkovém zalomení uretry při fyzické aktivitě. Podpůrné operace typu předních vaginálních plastik jsou z dnešního pohledu pro řešení SI označovány za obsoletní a nejsou považovány za adekvátní výkon k obnovení kontinence, slouží pouze ke korekci descentu vaginální stěny.

Nejčastěji používané operace metody k řešení stresové inkontinence můžeme rozdělit do těchto skupin:

- závesné operace typu kolpopexis sec. Burch prováděné přes břišní stěnu nebo endoskopicky,
- páskové operace TOT (Trans Obturator Tape) nebo TVT (Tension free Vaginal Tape),
- operace pomocí implantátů,
- poševní plastiky a hysterektomie ke korekci anatomických poměrů poklesu vaginální stěn a dělohy – pouze pomocné operace při úpravě a řešení SI.

Výběr vhodné operace k řešení SI se řídí podle potíží pacientky, kvality poševní stěny, celkovou hmotností, stářím, intenzitou a frekvencí sexuálního života a celkovým zdravotním stavem.

V sexuální oblasti očekáváme po operačním vyřešení problému s inkontinencí tato pozitiva:

- pooperační obnovení sexuálního života nebo jeho výrazné zlepšení, který byl hendikepován hygienicko-sociální konsekvensemi úniku moči, macerací genitálu, únikem moči při koitu, častými uroinfekcemi, dyspareunií, psychosexuální traumatizací inkontinencí,
- zlepšení vaginálního sexu díky korekci anatomických poměrů (zvětšení kopulační kapacity vaginy, korekce poševního introitu, vytvoření adekvátní penilní stimulační plochy v oblasti zadní komisury).

V souvislosti s urogynekologickými operacemi může dojít i k inatrogennímu poškození způsobnému neadekvátně provedeným výkonem či komplikacemi operace. K takovým problémům řadíme:

- pooperační píštěle (nejčastěji se jedná o vesiko-vaginální a rectovaginální fistuly),
- jizvy, keloidy, stenozuječí procesy či úplnou obliteraci pochvy nebo oblasti poševního vchodu,
- sekundární močovou inkontinenci, inkontinenci alvi, retenci moče, uroinfekci, prostorové a anatomické nesrovnalosti omezující koitální aktivity,
- psychotraumatizaci na základě obavy (i neopodstatněné) z negativního pooperačního ovlivnění sexuálních reakcí a prožitků.

Závěr

- Sexuální problémy žen s urogynekologickým onemocněním jsou častější a závažnější než se všeobecně soudí.
- Změna sexuální aktivity po onemocnění poruchou držení moče nastává až u 50 % nemocných, z toho u 5 % je zásadního charakteru.
- Změny citových vztahů k partnerovi nastávají v těchto případech výjimečně.
- Neexistují žádné parametry urodynamického vyšetření, které by predikovaly formu a druh potíží při sexu inkontinentních pacientek.
- Terapie sexuálních problémů inkontinentních je obtížná a souvisí s terapií základního onemocnění.
- Inkontinentní ženy trpící sexuálními problémy nejsou prakticky vůbec na tyto potíže dotazovány a zcela výjimečně se dostávají do kontaktu se sexuology.

MUDr. Zlatko Pastor

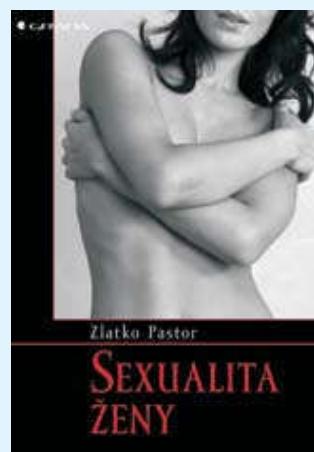
NZZ GONA s.r.o, Soukromé sexuologické centrum

Národní třída 25, Praha 1, 110 00

pastor.zlatko@volny.cz

Literatura

1. Aslan, G.; Köseoglu, H.; Sadik, O. et al.: Gimen S, Cihan A, Esen A. Sexual function in women with urinary incontinence. *Int J Impot Res.* 2005 May-Jun, 17 (3), s. 248–251.
2. Coyne, K. S.; Margolis, M. K.; Brewster-Jordan, J. et al.: Evaluating the impact of overactive bladder on sexual health in women: what is relevant? *J Sex Med.* 2007 Jan, 4 (1), s. 124–136.
3. Coyne, K. S.; Margolis, M. K.; Jumadilova, Z. et al.: Overactive bladder and women's sexual health: what is the impact? *J Sex Med.* 2007 May, 4 (3), s. 656–666.
4. Chmel, R.; Nováčková, M.; Horčička, L.; Vlk, R.: Effectivity and complications rate of surgical treatment of stress urinary incontinence with tension-free vaginal tape – Uretex. *Ceska Gynekol.* 2006 Sep;71(5):415–419.
5. Elzevier, H. W.; Nieuwkamer, B. B.; Pelger, R. C. et al.: Female sexual function and activity following cystectomy and continent urinary tract diversion for benign indications: a clinical pilot study and review of literature. *J Sex Med.* 2007 Mar, 4 (2), s. 406–416.
6. Giuseppe, P. G.; Pace, G.; Vicentini, C.: Sexual function in women with urinary incontinence treated by pelvic floor transvaginal electrical stimulation. *J Sex Med.* 2007 May, 4 (3), s. 702–707.
7. Korda, J. B.; Braun, M.; Engelmann, U. H.: Sexual dysfunction at urinary incontinence. *Urologe A.* 2007 Jul., 21. s. 78–89.
8. Otto, T.; Bornemeyer, K.; Bagner, J. W. et al.: Operative treatment of female urinary incontinence with particular consideration of sexuality according to anatomical findings. *Aktuelle Urol.* 2007 Jan, 38 (1), s. 31–32.
9. Pastor, Z.: *Sexualita ženy*, Grada Publishing. Praha. 2007. s. 104–105.
10. Rogers, R. G.; Coates, K. W.; Kammerer-Doak, D.: A short form of the Pelvic Organ Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Questionnaire (PISQ-12). *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2004 May-Jun., 15 (3), s. 219.
11. Rogers, R. G.; Kammerer-Doak, D.; Villarreal, A.: A new instrument to measure sexual function in women with urinary incontinence or pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol.* 2001 Mar, 184 (4), s. 552–558.
12. Rogers, R. G.; Kammerer-Doak, D.; Darrow, A.: Does sexual function change after surgery for stress urinary incontinence and/or pelvic organ prolapse? A multicenter prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Nov, 195 (5), s. 1–4.
13. Salonia, A.; Zanni, G.; Nappi, R. E.: Sexual dysfunction is common in women with lower urinary tract symptoms and urinary incontinence: results of a cross-sectional study. *Eur Urol.* 2004 May, 45 (5), s. 642–648.
14. Shabsigh, R.; Anastasiades, A.; Cooper, K. L. et al.: Female sexual dysfunction, voiding symptoms and depression: common findings in partners of men with erectile dysfunction. *World J Urol.* 2006 Dec., 24 (6), s. 653–656.
15. Shah, S. M.; Bukkapatnam, R.; Rodríguez, L. V.: Impact of vaginal surgery for stress urinary incontinence on female sexual function: is the use of polypropylene mesh detrimental? *Urology.* 2005 Feb., 65 (2), s. 270–274.
16. Tennstedt, S. L.; Fitzgerald, M. P.; Nager, C. W. et al.: Quality of life in women with stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2007 May, 18(5), s. 543–549.
17. Thiel, R.; Thiel, M.; Dambros, M. et al.: Female sexual function before and after treatment of urinary incontinence. *Actas Urol Esp.* 2006 Mar., 30 (3), s. 315–320.
18. Urwitz-Lane, R.; Ozel, B.: Sexual function in women with urodynamic stress incontinence, detrusor overactivity, and mixed urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Dec., 195(6), s. 1758–1761.
19. Yu, H. J.; Wong, W. Y.; Chen, J. et al.: Quality of life impact and treatment seeking of Chinese women with urinary incontinence. *Qual Life Res.* 2003 May, 12 (3), s. 327–333.
20. Zmrhal, J.; Horčička, L.; Lochman, P.: Dynamic tests of the urethral sphincter closure and pelvic floor function, *Zentralbl Gynakol.* 2001 Mar;123(3). s. 158–161.



Publikaci Sexualita ženy ocení nejen každá žena, ale jistě i mnohý z mužů. Zabývá se ženskou sexualitou ze všech úhlů pohledu. Vedle základních fyziologických předpokladů sexuálních reakcí vysvětluje i podstatu pohlavní touhy, vzrušení a orgasmu. Pojednává o rozdílech mezi mužským a ženským sexuálním požitkem. Díky této knize získáte dokonalý přehled o různých typech žen z hlediska sexuální aktivity a o změnách sexuality v různých životních etapách. Stranou nezůstávají ani aktuální témata jako je sexuální zneužívání žen, kybersex, sex po telefonu apod. Autor nabízí přehled ženských problémů se sexem a předkládá jejich řešení (odpor k sexu, bolest při sexu, nechut' k sexu...).

Současné trendy v diagnostice a léčbě hyperaktivního měchýře

MUDr. Jan Krhut, Ph.D.

Urologické oddělení FN Ostrava – Poruba

Úvod

Hyperaktivní měchýř je charakterizován jako impremativní nucení na močení a/nebo únik moči s nebo bez netlumené kontrakce detruzoru močového měchýře při kompetentním sfinkterovém mechanismu. Stresová inkontinence je naopak charakterizována inkompetencí sfinkterového uzávěrového mechanismu. Diferenciálně diagnostické rozlišení hyperaktivního měchýře od stresové inkontinence má zcela zásadní význam, neboť se u každé z těchto jednotek uplatňují zcela jiné terapeutické koncepty.

Symptomy hyperaktivního měchýře trpí podle posledních průzkumů asi 16 % evropské dospělé populace.[1]

Pozornost si však zaslouží práce McGrothera et al., dosud největší publikovaná studie, která se zabývá incidencí a prevalencí OAB.[2] V části hodnotící prevalenci bylo korespondenčně dotazováno ve dvou britských hrabstvích 162 533 respondentů starších 40 let, v části hodnotící incidenci pak 39 602 respondentů starších 40 let. Pozoruhodná je i vysoká návratnost dotazníků – 60 %, respektive 63 %. Autoři udávají prevalenci OAB 28,5 % a roční incidenci 14 %. Tyto údaje potvrzují, že OAB je jedním z nejčastějších zdravotních problémů současné dospělé populace.

Patofyziologie

Velmi zásadně se v poslední době změnil rovněž pohled na patofyziologii vzniku hyperaktivního měchýře. Tradičně se vznik hyperaktivního měchýře vysvětloval buď inadekvátní aktivací mikčního reflexu (neurogenní teorie), nebo aktivací kontrakce detruzoru generovanou patologickou reakcí samotných svalových buněk (myogenní teorie).

Tyto teorie se staly také podkladem farmakologické terapie hyperaktivního měchýře anticholinergiky.

Dnes víme, že v patogenezi hyperaktivního měchýře hraje roli narušení rovnováhy mezi excitačním systémem detruzoru a inhibičními mechanismy detruzorové akti-

vity na všech úrovních nervové soustavy. Za normálních okolností se během plnící fáze mikčního cyklu detruzor akomoduje na rostoucí náplň močového měchýře – je relaxován vlivem převládajícího tonu sympatické inervace. Teprve při přechodu z jímací do mikční fáze dochází ke zvýšení tonu parasympatiku, který vyvolává kontraci detruzoru, jež vede k evakuaci močového měchýře. Přechod z jímací do mikční fáze mikčního cyklu je kontrolován volnými mechanismy. Za patologických okolností může docházet k mimovolnímu vzestupu detruzorové aktivity kdykoliv v průběhu jímací fáze (OAB s netlumenými kontrakcemi detruzoru), nebo je porucha na aferentní straně mikčního reflexu, přičemž dochází k chybné projekci pocitu plného močového měchýře v centrálním nervovém systému (CNS) při jeho neadekvátní náplni (OAB bez netlumených kontrakcí detruzoru). Výsledkem je v obou případech pocit neodolatelného nucení na močení (urgence) s nebo bez urgentní inkontinence. Právě porucha aferentní inervace s neadekvátním zvýšením „inputu“ směrem k CNS je v současné době považována za klíčový faktor vzniku OAB.

Novinkou poslední doby jsou poznatky o roli urotelu v patofyziologii OAB. Velmi dlouhou dobu byl urotel pokládán zejména za bariéru s pasivním protektivním účinkem. Teprve v poslední době bylo dokázáno, že metabolický obrat urotelu je podstatně vyšší, než je tomu u svalových buněk detruzoru. V současné době víme, že muskarinové receptory urotelu zprostředkovávají uvolňování faktorů inhibujících kontrakci detruzoru, přičemž hustota těchto receptorů je v urotelu dvakrát vyšší, než ve svalových buňkách detruzoru.[3]

Diagnostika hyperaktivního měchýře

V anamnéze se snažíme pomocí dotazů zjistit údaje o frekvenci mikce, četnosti urgencí, frekvenci epizod urgentní inkontinence. Pátráme cílenými dotazy po známkách eventuální přítomnosti subvezikální obstrukce (slabý přerušovaný proud moči, nutnost tlačit při započetí mikce, pocit rezidua po vymočení), která může být primární příčinou hyperaktivního měchýře. Anamnesticke údaje doplňuje pečlivě vedená mikční karta, do které pacientka zaznamenává čas a množství vypití tekutiny, čas a množství vymočené moči, počet urgencí, počet spotřebovaných vložek atd. Dále provádíme celkové a kultivační vyšetření moči.

Donedávna se hlavní důraz v diagnostice hyperaktivního měchýře kladl na urodynamické vyšetřovací metody. V současné době jsme však svědky mohutné diskuze o tom, zda před zahájením léčby hyperaktivního měchýře je, či není nutné provedení invazivních urodynamických vyšetření, zejména plnící cystometrie.

Stále více zastánců nachází diagnostický algoritmus postavený na tzv. neinvazivní urodynamice: anamnéze, mikční kartě, lokálním klinickém vyšetření (průkaz případné konkomituující stresové inkontinence), vyšetření moči (vyloučení infekce) a uroflowmetrii se stanovením postmikčního rezidua (vyloučení obstrukce, event. hypokontraktility detruzoru). Údaje získané tímto neinvazivním, rychlým a ekonomickým způsobem jsou většinou dostačující k rozhodnutí o zahájení terapie hyperaktivního měchýře.

Podle tohoto konceptu je invazivní urodynamické vyšetření indikováno u pacientů, u nichž je podezření na přítomnost neurogenní dysfunkce dolních cest močových, subvezikální obstrukce a v případě neúspěchu léčby první volby.[4]

Terapie hyperaktivního měchýře

Behaviorální terapie

Jednou z teorií vzniku idiopatického hyperaktivního měchýře je teorie oslabení nebo ztráty kortikální kontroly mikčního reflexu. Právě znovudosažení této kontroly je cílem behaviorální terapie, která je též příznačně označována za „bladder drill“. Jejím základem je vedení mikční karty pacientkou, která tak získá velmi přesnou informaci o mikčních intervalech a porcích. Ve druhé fázi doporučujeme pacientkám mikci „podle hodin“ – stanovíme intervaly v rozmezí 15 minut až 1 hodiny přiměřeně podle údajů získaných mikční kartou. Cílem je, aby se pacientka snažila vydržet stanovený čas nemočit. V noci tyto intervaly nestanovujeme. Ve třetí fázi pak vedeme pacientky k vědomému prodlužování intervalů mezi močením, za stálého vedení mikční karty, která umožňuje kontrolu dosažených výsledků. Většina autorů doporučuje 4–6týdenní edukační cyklus. Obecně se připouští určitý podíl placebového efektu na dosažených výsledcích, přesto lze doporučit „bladder drill“ jako jednoduchou a nenáročnou metodu léčby. Podmínkou je však velmi dobrá spolupráce a dlouhodobá motivace pacientky.

Farmakoterapie

Farmakoterapie je dosud nejrozšířenější metodou léčby hyperaktivního měchýře.

V současné době nejpoužívanější farmaka v léčbě hy-

peraktivního měchýře jsou anticholinergika. Jedná se o terciární aminy – oxybutynin (Ditropan, Uroxal), propiverin (Mictonorm) a kvartérní amoniové báze – trospiumchlorid (Spasmo-Urgenin, Spasmed). Tyto sloučeniny působí především blokadou muskarinových receptorů, v menší míře též přímým spasmolytickým účinkem na hladkou svalovou buňku detruzoru. Terciární aminy mají navíc i omezený lokálně anestetický efekt. Mezi nesporné klady anticholinergik patří poměrně vysoká efektivita, rychlý nástup účinku a v ne- poslední řadě i přijatelná cena. Naopak mezi záporu se řadí relativně vysoké množství nežádoucích účinků, zejména xerostomie (obtěžující pocit sucha v ústech), bolesti hlavy, poruch akomodace a obstipace.

Novou generaci anticholinergik reprezentuje tolterodin (Detrusitol) a solifenacin (Vesicare).

V České republice je registrován tolterodin v retardované formě (SR – slow release form). Studie porovnávající tolterodin SR s klasickým tolterodinem IR (intermediate release) prokázala, že tolterodin SR 4 mg 1x denně je o 18 % účinější v redukci inkontinentních epizod než tolterodin IR 2 mg 2x denně.[5]

Solifenacin se vyznačuje výhodnými farmakokinetic-kými vlastnostmi, zejména nejvyšší selektivní afinitou k muskarinovým M3 receptorům močového měchýře ze všech u nás v současnosti registrovaných anticholinergik. Právě M3 receptory jsou nejspíše strukturou, která spouští proces kontrakce detruzoru. Po perorálním podání se velmi dobře vstřebává, jeho absorpcie není závislá na přijímané potravě. Podle závěrů recentních prací je solifenacin v dávce 10 mg 1x denně efektivnější v redukci urgencí a urgentních inkontinencí než tolterodin 2 mg 2x denně a navíc je prvním z anticholinergik, u nějž byla prokázána statisticky významná redukce nykturií.[6]

V současné době jsme svědky enormní vědecké aktivity, směřující k vyvinutí nových možností farmakologické léčby hyperaktivního měchýře. V podstatě každý známý receptor, který by mohl hrát roli v procesu modulace aktivity detruzoru, je předmětem intenzivního vědeckého zájmu. Nejvíce pozornosti se soustřeďuje na antagonisty purinergních receptorů, které pravděpodobně hrají významnou roli v etiopathogenezi hyperaktivity detruzoru v séniu, dále na modulátory iontových kanálů, glutamin, glicin, vazoaktivní intestinální polypeptid (VIP), substanci P a prostaglandiny. Spekuluje se o tom, že budoucnost bude nejspíše patřit kombinované léčbě ovlivňující rozdílnými mechanismy odlišné cílové struktury.[7]



Hormonální terapie

Role ženských pohlavních hormonů byla zmíněna již výše. Ve fyziologické nebo arteficiální meno-pauze ztrácí pochva v důsledku deficitu estrogenů svoji přirozenou pružnost, atrofuuje epitelová výstelka a submukóza. Stejným atrofickým změnám podléhá i epitel a podslizniční vazivo uretry a trigona močového měchýře, což je nejspíše jeden z faktorů podílející se na vzniku opakovaných infektů dolních cest močových. Navíc estrogen tlumí kontraktilitu močového měchýře, neboť jeho vlivem dochází k inhibici influxu extracelulárních iontů kalcia do buněk detruzoru. V experimentu však byl prokázán nejenom tlumivý účinek estrogenu na spontánní kontrakční aktivitu detruzoru, ale podle některých autorů též vliv estrogenu na zvýšení senzorického prahu urotelu.

Z toho vyplývá možná přímá souvislost mezi úbytkem estrogenů a symptomy OAB.

V léčbě symptomů OAB proto dáváme přednost lokální aplikaci a pokud možno preferujeme estriol.

Neurostimulace

Účinek neurostimulace v léčbě hyperaktivního měchýře lze vysvětlit několika mechanismy:

- inhibicí detruzoru stimulací aferentní složky n. pudendus, kterou dochází k přímému útlumu jádra n.pelvicus v sakrální mísce a přenesené aktivaci sympatického n.hypogastricus,
- inhibicí detruzorového reflexu na supraspinální úrovni,
- relaxací svalstva pánevního dna.

U nás je dostupná Stollerova aferentní neurostimulace (SANS), která byla zavedena do klinické praxe v roce 1995. Využívá aferencí tibiálního nervu, které jsou vedeny přímo do segmentů S2–S4 sakrální míchy, jež jsou shodné s lokalizací míšního mikčního centra. Tibiální nerv je velmi dobře přístupný v oblasti proximálně od vnitřního kotníku. K jeho stimulaci se využívá jehlové elektrody, aplikace v délce 30 minut se opakuje 1–2x týdně, celková doba léčby je 6–12 týdnů.

Sofistikované metody perkutanní neurostimulace spojené s implantací stimulátoru sakrálních pletení do těla pacienta u nás zatím dostupné nejsou.

Aplikace botulinumtoxinu

U pacientů rezistentních na výše uvedené způsoby terapie lze před aplikací chirurgických metod indikovat aplikaci botulinumtoxinu do detruzoru.

Botulinumtoxin je produkován anaerobními mikroorganismy rodu Clostridium. Všechny sérotypy botulinumtoxinu působí blokádu nervově-svalového přenosu na úrovni periferního nervového systému, a to inhibicí uvolňování acetylcholinu z presynaptického nervového zakončení. Poslední práce ukazují, že botulinumtoxin rovněž významně ovlivňuje periferní senzorická vlákna. Klinickým účinkem aplikace botulinumtoxinu je snížení frekvencí a urgencí, nejčastějším nežádoucím účinkem je retence močová [8, 9].

Chirurgická terapie

V případech, kdy konzervativní a méně invazivní metody léčby nevedou k úspěchu, hyperaktivní měchýř pacientky invalidizuje fyzicky a diskriminuje společensky, je nutno zvažovat chirurgické metody léčby. Nejčastěji se v praxi užívá augmentační cystoplastiky.

Princip augmentace spočívá ve zvětšení kapacity močového měchýře užitím střevního segmentu, nejčastěji terminálního ilea. Stejně však lze využít i jiné střevní segmenty (ileocekální segment, sigma). Méně často se provádí augmentace částí žaludečního antra (gastrocystoplastika).

Závěr

Komplex symptomů hyperaktivního měchýře je jedním z nejaktuálnějších problémů současné urologie a urogynekologie. Je dobré, že se v posledních letech toto téma díky rozsáhlé mediální kampani detabuizovalo mezi laikou veřejností. Léčba hyperaktivního měchýře je léčbou symptomatickou, ve které lze uplatnit postupy konzervativní i operační. Vždy by však měla být nejprve indikována léčba konzervativní, minimálně invazivní a reverzibilní. V současné době je zřejmá tendence jednotlivé léčebné modality vzájemně kombinovat, tím jejich účinky potencioncovat a léčbu co nejvíce individualizovat.

Pokud konzervativní terapie selže, je zcela na místě zvažovat irreverzibilní chirurgickou léčbu.

Dalším velmi důležitým faktorem, který se nepochyběně podílí na výsledném efektu terapie, je korektní široká mezioborová spolupráce zainteresovaných odborníků (urolog, gynekolog, praktický lékař, fyzioterapeut atd.).

Literatura

1. Milsom, I.; Abrams, P.; Cardozo, L.; Roberts, R. G.; Thüroff, J.; Wein, A. J.: How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 2001; 87: 760.
2. McGrother, C. W.; Donaldson, M. M., Shaw, C.; Matthews, R. J.; Hayward, T. A.; Dallosso, H. M.; Jagger, C.; Clarke, M.; Castleden, C. M.: MRC Incontinence Study Team. Storage symptoms of the bladder: prevalence, incidence and need for services in the UK. *BJU Int* 2004; 93(6): 763.
3. Hawthorn, M. H.; Chapple, C. R.; Cock, M.; Chess-Williams, R.: Urothelium-derived inhibitory factor(s) influences on detrusor muscle contractility in vitro. *Br J Pharmacol* 2000; 129(3): 416.
4. Viktrup, L.; Summers, K. H.; Dennett, S. L.: Clinical practice guidelines for the initial management of urinary incontinence in women: a European-focused review. *BJU Int* 2004; 94 Suppl 1: 14.
5. Van Kerrebroeck, P.; Kreder, K.; Jonas, U.; Zinner, N.; Wein, A.: Tolterodine Study Group: Tolterodine once-daily: superior efficacy and tolerability in the treatment of the overactive bladder. *Urology* 2001; 57(3): 414.
6. Cardozo, L.; Lisec, M.; Millard, R.; van Vierssen Trip, O.; Kuzmin, I.; Drogendijk, T. E.; Huang, M.; Ridder, A. M.: Randomized, double-blind placebo controlled trial of the once daily antimuscarinic agent solifenacin succinate in patients with overactive bladder. *J Urol.* 2004; 172: 1919.
7. Andersson, K. E.; Pehrson, R.: CNS involvement in overactive bladder: pathophysiology and opportunities for pharmacological intervention. *Drugs* 2003; 63(23): 2595.
8. Radziszewski, P.; Borkowski, A.: Botulinum toxin type A intravesical injections for instable bladder overactivity. *Eur Urol (Suppl)* 1/1: 134, 2002.
9. Schmid, D. M.; Schurch, B.; John, H.; Hauri, D.: Botulinum toxin injection to treat overactive bladder. *Eur Urol (Suppl)* 3/2: 131, 2004.

MUDr. Jan Krhut, Ph.D.
Urologické oddělení FN
Tř. 17. listopadu 1790
708 52 Ostrava – Poruba
e-mail: jan.krhut@fnspo.cz



Novinka

VITAgyn C®

vaginální krém s kyselým pH

Trojí účinek v léčbě a prevenci bakteriálních vaginóz a infekcí močových cest.



Zkrácená informace o přípravku

Název: Vitagyn C® vaginalní krém s kyselým pH. **Forma:** vaginalní krém. **Složení:** askorbyl fosfát sodný, citran stříbrný, tokoferylat, maltodextriny, kyselina mléčná, bambucké máslo. **Indikace:** pomocný prostředek při léčbě a prevenci bakteriálních vaginóz a recidivujících infekcí močových cest. Jeho použití je obzvláště prospěšné u recidiv a po farmakologických léčbách antibiotiky. Obnovuje a udržuje fyziologické pH v pochvě a napomáhá růstu přirozené laktobacilové flóry. Tímto způsobem zabraňuje vzniku podmínek, které usnadňují rozvoj bakteriálních vaginóz, také během těhotenství. **Kontraindikace:** již zjištěná přecitlivost na jednu nebo více složek zdravotnického prostředku. **Dávkování:** aplikujte jednou denně, nejlépe večer před uložením k spánku, po dobu šesti po sobě jdoucích dní. Pro udržování používejte 1 – 2 aplikace týdně po dobu 12 týdnů nebo déle. **Uchovávání:** chráňte před světlem a teplem. **Balení:** tuba s 30 g krému a 6 jednorázových aplikátorů.

Přípravek není vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Literatura: 1. Austria R et al. J Pharm Biomed Anal. 1997 Mar;15(6): 795–801. 2. Spiclin P et al. Int J Pharm. 2003 Apr 30; 256(1–2): 65–73. 3. Andreu A et al. J Infect Dis. 1995. 171: 1237. 4. Miniello G. Una associazione Vitamina C e Argento nella profilassi della Vaginosi Batterica ricorrente. La Colposcopia in Italia Anno XXI – No.2: 17–21.

VGCC202.8

Bakteriální vaginóza a důležitost acidifikace poševního prostředí

MUDr. Juraj Minárik

Souhrn

Bakteriální vaginóza (BV) je nejčastější vaginální infekcí žen v reprodukčním věku. Podílí se na více než 50 % případů. Dochází při ní k narušení rovnováhy poševního mikroprostředí v esmyslu zvýšení vaginálního pH nad 4,5, potlačení laktobacilové flóry a pomnožení především anaerobních bakterií. U většiny žen probíhá BV asymptomaticky. U symptomatické BV jde především o vaginální fluor bílé až šedé barvy s charakteristickým „rybím“ zápacem. Pacientky s BV jsou ve vyšší míře postiženy pooperačními infekcemi v pánevní oblasti, trpí větším počtem uroinfekcí a mají zvýšené riziko předčasného porodu, nízké porodní hmotnosti novorozence a infertility. Přes vysokou účinnost standardní terapie pozorujeme významnou tendenci k rekurenci. Suplementace exogenních laktobacilů nepřinesla očekávané výsledky. Překážkou obnovení predominantní laktobacilové flóry se totiž jeví zejména perzistence vyššího vaginálního pH. Nejnovějším trendem je snaha o jeho snížení a tím podpora kolonizace poševního epitelu přirozenými laktobacily. V rámci intenzifikace základní terapie BV lze k acidifikaci a stimulaci kolonizace nově využít vaginální krém s kyselým pH (VITAgyn C) s obsahem vitaminu C.

Klíčová slova: bakteriální vaginóza, laktobacily, pH, acidita, vitamin C, rekurence, poševní mikroflóra.

Fyziologická vaginální mikroflóra

Fyziologická vaginální mikroflóra se vyznačuje přítomností biofilmu složeného z několika vrstev mikroorganismů s predominancí laktobacilů. Laktobacily kompetují s ostatními přítomnými mikroorganismy o místo k adhezi na poševní epiteliální buňky, ze kterých získávají nutrienty (glykogen) nezbytné pro růst a množení. Vzájemný poměr mikroorganismů se v čase mění, například také v závislosti na fázi menstruačního cyklu. Nejvyšší schopnost adheze laktobacilů k poševnímu epitelu je v období kolem ovulace.^{1, 2, 3, 8} *Lactobacillus acidophilus* (*L. acidophilus*) býval tradičně označován za dominantní kmen. Podle výsledků nejnovějších genotypických studií na bázi rychlé amplifikované polymorfni DNA (RAPD) bylo prokázáno, že tomu tak není. Dominantními kmeny vaginálních laktobacilů jsou *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* a *L. jensinii*.⁴⁸ *L. acidophilus* tedy v rámci vaginální flóry nemá protektivní roli. Složení vaginální mikroflóry zdravých žen uvádí tabulka 1.

Tab. 1: Fyziologická vaginální mikroflóra

			Aerobní	Anaerobní
Bakterie	G+	Koky	<i>Streptococcus</i>	<i>Streptococcus</i>
			<i>Staphylococcus</i>	<i>Peptostreptococcus</i>
			<i>Micrococcus</i>	<i>Peptococcus</i>
	Bacily		<i>LACTOBACILLUS</i>	<i>LACTOBACILLUS</i>
			<i>Corynebacterium</i>	<i>Clostridium</i>
			<i>Listeria</i>	<i>Eubacterium</i>
			<i>Mycobacterium</i>	<i>Bifidobacterium</i>
	G-	Koky	<i>Neisseria</i>	<i>Viellonella</i>
				<i>Acidaminococcus</i>
		Bacily	<i>Escherichia</i>	<i>Bacteroides</i>
			<i>Proteus</i>	
			<i>Klebsiella</i>	
			<i>Serratia</i>	
			<i>Citrobacter</i>	
			<i>Pseudomonas</i>	
			<i>Mycoplasma</i>	
			<i>Ureaplasma</i>	
Kvasinky				

Fyziologické vaginální pH a význam jeho acidity

Laktobacily produkují laktát, acetát, bakteriocin a jemu podobné substance a peroxid vodíku⁵⁹, a významně tak přispívají k vytvoření a udržování zdravého kyselého poševního prostředí s pH mezi 3,8 a 4,4. Kyselé pH tlumí množení patogenních mikroorganizmů. V kyselém pH dochází k autoagregaci laktobacilů a k jejich adhezi na buňky vaginálního epitelu. Autogregace významně zvyšuje jejich kolonizační potenciál a účastní se jí povrchové proteiny a lipoproteiny. Naproti tomu adhezi na epitel facilitují povrchové glykoproteiny.⁵⁸ V alkaličtějším prostředí nejsou laktobacily schopné cytoadheze na epitelální buňky, a nemohou se tak dostat ke zdroji glukózy nutné k jejich růstu a množení.¹ Kyselé vaginální pH <4,5 je tak důležitým předpokladem ke stimulaci adheze a kolonizaci pochvy laktobacily.⁶¹ H₂O₂ produkovující laktobacily navíc brání pomnožení patogenů.

Kyselé vaginální pH <4,5 je důležitým předpokladem k adhezi a kolonizaci pochvy laktobacily.

Poruchy vaginálního prostředí a bakteriální vaginóza

Bakteriální vaginóza (BV) jako samostatná klinická jednotka byla poprvé popsána Gardnerem a Dukesem⁵¹ v roce 1955 jako vaginitida s vaginálním výtokem a dalšími asociovanými symptomy. Příčinu BV autoři spatřovali ve vaginální infekci bakterií *Haemophilus vaginalis*, později přejmenovaném na *Gardnerella vaginalis* (*G. vaginalis*).¹¹ Při BV většinou nacházíme zvýšenou hodnotu pH mezi 5,5 a 6.

Ke vzniku BV dochází při narušení rovnováhy fyziologického vaginálního prostředí. Příčinou bývá redukce až vymizení H₂O₂ produkovujících laktobacilů.²⁶ Zvýšení vaginálního pH nad 4,5.

Ad 1)

Redukci až eradikaci citlivých kmenů laktobacilů způsobuje zejména léčba antibiotiky (systémovými či vaginálními). Dochází k dramatickému snížení produkce kyseliny mléčné a H₂O₂. Vaginální pH stoupá nad 4,5. Přítomné patogenní mikroorganizmy, které byly do té doby inhibované kyselým pH, se začínají rychle množit a vytěšňují laktobacily od zdroje energie. Rozvíjí se bakteriální vaginóza.

Ad 2)

Zvýšená zásaditost poševního prostředí se objevuje například při častém používání poševních výplachů, při menstruaci nebo po pohlavním styku. Proteolytické en-

zymy v ejakulátu jsou navíc schopny laktobacily přímo destruovat.⁶⁰ Alkalizace prostředí pak inhibuje množení laktobacilů a naopak facilituje růst aerobních, anaerobních a mikroaerobních druhů patogenů přirozeně se vyskytujících v pochvě. Nepřítomnost peroxidu vodíku při eradicaci H₂O₂ produkovujících laktobacilů dále ulehčuje růst polymikrobiální G+, G- a Gram variabilní flóry. Nacházíme v ní zejména *G. vaginalis*, *Prevotella* sp., *Peptostreptococcus* sp., *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Bacteroides* sp., *Atopobium vaginae* a *Mobiluncus* sp. (*M. curtisi* a *M. mulieris*).^{10,27} Některé práce však ukázaly, že pomnožení těchto patogenů se může vyskytnout ještě před úplnou eradicací H₂O₂ produkovujících laktobacilů.²⁴ U přibližně ¼ žen s BV mohou být H₂O₂ produkovující laktobacily přítomné.²⁸

U žen používajících poševní výplachy, a to z jakéhokoliv důvodu, je riziko vzniku BV několikrát vyšší.

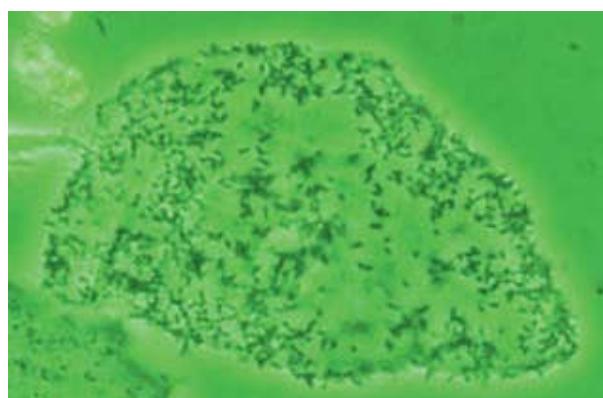
Zdrojem těchto příležitostních patogenů může být jak pochva, tak i cervikální kanál, uterus, rektum, uretra i orální kavita pacientky a jejích sexuálních partnerů a partnerek.⁶⁶

Pomnožené anaeroby a *Mobiluncus* sp. ve zvýšené míře produkovají proteolytické enzymy (aminopeptidázy a dekarboxylázy), které působením na bílkoviny poševního epitelu dávají vznik polyaminů. Tyto způsobují zvýšenou permeabilitu epitelálních buněk a jejich exfoliaci.

Vzniká velké množství řídkého vodnatého vý toku s obsahem trietylaminu, který se v alkalickém prostředí uvolňuje a dává mu charakteristický rybí zá�ach.

Na exfoliované epitelální buňky adheruje *G. vaginalis* a ostatní bakterie. Nález takovýchto buněk je klíčový pro stanovení diagnózy BV, a proto je nazýváme klíčové buňky (clue cells) – obrázek 1. Nález klíčových buněk je tak charakteristický pro BV (specifita až 98,8 %), že BV je někdy nazývána také jako **výtok s klíčovými buňkami** (clue cell-positive discharge – CCPD).⁶⁶

Obr. 1: Klíčové buňky (clue cells) s adherovanými bakteriemi



Nestabilita přirozeného vaginálního ekosystému může být navozena vnějšími a vnitřními vlivy.

- **Z vnějších faktorů** je to především časté používání poševních výplachů a antibiotická terapie.^{4,5} Výšší výskyt BV byl zaznamenán jak u výplachů z důvodů symptomů BV či jiné infekce, tak i z důvodů s BV nesouvisejícími.⁵³ Výskyt BV je vyšší i u žen s větším počtem sexuálních partnerů. Riziko absence H₂O₂ produkujících laktobacilů zvyšuje poševní výplachy ≥2x za poslední měsíc 2,5násobně a ≥3 sexuální partneři za poslední rok až 4,5násobně.²⁷ Nelze však říct, že by BV byla chorobou přenosnou pohlavně či z jiného zdroje, jako například ze záchodového prkénka, z ručníku, z ložního prádla, z bazénu apod. BV mohou onemocnět i dívky před koitarché, u žen po menopauze se ovšem vyskytuje vzácně.
- **Z vnitřních faktorů** přispívá rozvoji BV zejména oslabení nespecifické imunitní odpovědi na vaginální sliznici v důsledku současného onemocnění diabetem mellitus, deficitu mikronutrienty (železo),^{10, 22, 23} polymorfizmu genu pro toll-like receptor 4 a fenotypickým rozdílům, jako například porucha exprese genů kódujících protizánětlivé cytokiny.^{20, 21} Několik studií popsalo zvýšený výskyt BV v prvním týdnu po menstruaci.^{53–56}

Komplikace BV

Ženy s BV jsou ve vyšší míře postiženy některými závažnými komplikacemi:

- Zvýšený výskyt infekcí po vaginální chirurgii (včetně interrupce).^{34, 35}
- Zvýšené riziko poporodní endometritidy a endomyometritidy.^{32, 33}
- Zvýšené riziko předčasného porodu, intrauterinní infekce a nízké porodní hmotnosti novorozence.^{29, 30}
- Zvýšené riziko nákazy pohlavně přenosnými chorobami (HIV, HSV, gonokok, chlamydie apod.).^{12, 13, 14, 15, 16, 17, 18}
- Zvýšené riziko přenosu HIV z postižené ženy na její sexuální partnery.
- Zvýšené riziko PID (pelvic inflammatory disease) a následkem toho vyšší riziko infertility či extrauterinního těhotenství.^{31, 34, 57}
- Zvýšený výskyt uroinfekcí.

Ženy s BV jsou ohroženy závažnými komplikacemi jako předčasný porod a infertilita.

Diagnostika BV

V rámci diferenciální diagnostiky leukorrhely je nutné myslit zejména na kandidózu a trichomonádovou infekci. Vaginální výtok může být také fyziologický. Z diagnostických metod je možné využít:

- Klinické vyšetření
- Mikroskopické vyšetření
 - * Nativní preparát
 - * Barvení podle Grama
 - * Fázový kontrast
- Měření vaginálního pH
- Kultivace
- Chromatografie
- Enzymoimunoanalýza
- DNA hybridizace

V běžné klinické praxi si obvykle vystačíme s klinickým a popřípadě mikroskopickým vyšetřením. Ostatní metody jsou pro BV méně specifické a nebo finančně a časově náročnější.

Klinické vyšetření

U většiny žen probíhá BV asymptomaticky. V případě symptomatického průběhu jde především o vaginální fluor. Může se objevit i pruritus v oblasti introitu či dysurie. Dyspareunie je vzácná.

Homogenní výtok bývá bílé až šedé barvy s charakteristickým „rybím“ zápachem. Zápar se uvolňuje při vyšším pH, a proto je intenzivnější například po alkalinaci výtoku ejakulátem při nechráněném pohlavním styku. Diagnosticky se toho využívá při takzvaném KOH testu – viz níže.

Při BV nevzniká zánětlivá reakce, v mikroskopickém obrazu poševním (MOP), proto nenacházíme leukocyty. Z tohoto důvodu se spíše užívá termínu vaginosis místo vaginitis. Výtok není cervikálního, nýbrž vaginálního původu, ulpívá na poševní stěně, ale dá se snadno setřít – viz obrázek 2.

Obr. 2: Hojný homogenní ulpívající vaginální fluor při BV



Nejpoužívanější při diagnostice BV jsou Amselova klinická kritéria.³⁷ Diagnózu stanovujeme při přítomnosti alespoň tří ze čtyř ukazatelů:

- homogenní, bílý až našedlý na stěnách ulpívající výtok,
- pH poševního sekretu >4,5,
- pozitivní aminový pachový test (rybí zápací po přidání 10 % KOH),
- přítomnost klíčových buněk (clue cells) v MOP (>20 % z epitelálních buněk).

Mikroskopické vyšetření

Alternativní stanovení diagnózy BV je relativně jednoduché a rychlé mikroskopické vyšetření vzorku vaginálního stěru a kategorizace podle Haye a Isonové³⁸ či Nugentova skóre.³⁹

A) Kritéria Haye a Isonové:

- **Stupeň 1** (Normální nález) Převaha laktobacilů.
- **Stupeň 2** (Přechodný nález) Smíšená flóra s laktobacily a přítomností *G. vaginalis* a *Mobiluncus sp.*
- **Stupeň 3** (Bakteriální vaginóza) Převaha *G. vaginalis* a *Mobiluncus sp.* Málo anebo žádné laktobacily.

Modifikovaný skórovací systém Haye a Isonové rozděluje nález až od pěti stupňů:

- **Stupeň 0** Epiteliální buňky bez bakterií.
- **Stupeň 1** Normální, čistě laktobacilová vaginální flóra.
- **Stupeň II** Snížený počet laktobacilů se smíšenou bakteriální flórou.
- **Stupeň III** Smíšená bakteriální flóra, málo anebo žádné laktobacily.
- **Stupeň IV** Pouze G+ koky.

Stupně 0, I a IV nacházíme u žen bez BV.

Stupeň II je přechodný a u žen s BV podle Amselových kritérií se nevyskytuje.

Stupeň III odpovídá BV podle Amselových kritérií a jako jediný tedy potvrzuje diagnózu BV.⁵²

Tab. 2: Nugentův skórovací systém

Laktobacily — průměr na pole (1 000× olejová imerze)	<i>Gardnerella / Bacteroides sp.</i> — průměr na pole (1 000× olejová imerze)	Zahnuté Gram variabilní tyčky — průměr na pole (1 000× olejová imerze)
• Skóre 0: >30	• Skóre 0: 0	• Skóre 0: 0
• Skóre 1: 15–30	• Skóre 1: <1	• Skóre 1: <5
• Skóre 2: 14	• Skóre 2: 1–4	• Skóre 2: 5+
• Skóre 3: <1	• Skóre 3: 5–30	
• Skóre 4: 0	• Skóre 4: >30	

B) Nugentův skórovací systém

Je náročnější a pracnější, a používá se proto spíše pro vědecké účely. Při hodnocení různými výzkumníky je přesnější a spolehlivější – tabulka 2.

Hodnocení Nugentova skóre:

- 0–3 BV nepřítomná
- 4–6 Přechodný stav
- 7+ Bakteriální vaginóza

Možnosti léčby BV

Ačkoliv BV může ustoupit i spontánně (cca v 1/3 případů), u žen se symptomatickou BV se doporučuje léčba kvůli vyššímu riziku vzniku komplikací. Léčba je obzvlášť důležitá v graviditě. U všech žen s předčasným porodem nebo nízkou porodní hmotností novorozence v anamnéze je doporučeno vyšetření na BV a v pozitivním případě je indikována léčba. Rovněž tak je indikované cílené vyšetření a léčba BV u všech symptomatických těhotných.

Někteří lékaři doporučují preventivní terapii BV také u všech žen před plánovanými poševními operačními a diagnostickými výkony (interrupce, hysterektomie, zavedení IUD, endometrální biopsie, hysteroskopie apod.).

Vzhledem k tomu, že BV je polybakteriální infekcí, není nutné zjišťovat antibiotickou citlivost.

Konkomitantní terapie sexuálních partnerů není indikována. Je ovšem možné ji zvážit při opakovaných BV či u BV rezistentních na klasickou léčbu, ale vliv léčby partnerů na snížení rekurencí nebyl potvrzen.⁵⁰

V léčbě BV se uplatňuje jak celková, tak i lokální terapie.

Celková terapie

Metronidazol (Entizol) je lékem první volby⁴³. Podáváme 1–2 tablety à 250 mg 3x denně p.o. po dobu 7 dnů anebo se podává 1 vaginální tableta à 500 mg intravaginálně každý večer po dobu 10 dní. Během léčby metronidazolem a alespoň jeden den po jejím ukončení nesmějí být požívány alkoholické nápoje, protože by mohlo dojít k vyvolání nežádoucích účinků,

jako například abdominální křeče, nauzea, zvracení, bolesti hlavy a návaly krve. U rezistentních BV je možné podávat 500 mg p.o. 2x denně po dobu 14 dní.

Metronidazol přechází přes placentární bariéru a rychle proniká do fetální cirkulace, podávání je v prvním trimestru těhotenství kontraindikováno. V dalším průběhu těhotenství je možné metronidazol podávat pouze tehdy, je-li to nezbytně nutné. Podáváme 1 tabletu à 250 mg 3x denně p.o. po dobu 7 dnů anebo se podají 2 g p.o. jednorázově. Metronidazol je vyučován mateřským mlékem v koncentracích podobných jeho koncentracím v plazmě. Protože u myší a potkanů působí kancerogenně, musí být u kojících žen rozhodnuto, zda mají přerušit kojení nebo užívání metronidazolu.⁷¹

Metronidazol vykazuje antiparazitární účinky a působí baktericidně na většinu obligatorních anaerobů. Nepůsobí na choroboplodné houby, viry a většinu aerobních nebo fakultativně anaerobních bakterií. Výhodou je, že není účinný proti vaginálním laktobacilům a po léčbě byl popsán nárůst jejich množství.²⁸

Klindamycin (Dalacin). Obvykle postačuje podání jedné tobolky à 300 mg 2x denně p.o. po dobu 7 dnů, ačkoliv výrobce doporučuje dávku rozdělit do 3 nebo 4 stejných dávek.

Klindamycin je primárně bakteriostatické antibiotikum a je indikován k léčbě infekcí vyvolaných citlivými G+ a G- aerobními i anaerobními bakteriemi. Nevýhodou je, že vůči působení klindamycinu jsou citlivé i poševní laktobacily.

Klindamycin prochází placentou a lze ho použít v těhotenství jen tehdy, je-li to zcela nezbytné. Proniká do mateřského mléka, a protože nebyly popsány nezádoucí účinky u kojených dětí matek užívajících klindamycin, užívání během kojení se nedoporučuje.⁷¹

V běžné praxi se však metronidazol i klindamycin používají v průběhu celého těhotenství.

Lokální terapie

Klindamycin (Dalacin vaginální krém) ve formě vaginálního krému je vhodnou alternativou pro ženy ve druhém a třetím trimestru gravidity. Doporučená dávka je jeden plný aplikátor poševního krému intravaginálně, nejlépe před spaním, po dobu 3 nebo 7 po sobě jdoucích dnů. Pacientky mají být poučeny o nevhodnosti vaginálního pohlavního styku a používání jiných vaginálních prostředků (jako jsou tampony nebo výplachy) v průběhu léčby.⁷¹

Dalacin vaginální krém obsahuje látky, které mohou oslabovat latexové nebo pryžové prostředky jako kondomy a vaginální antikoncepční pomůcky. Z tohoto důvodu se doporučuje je v průběhu léčby nepoužívat.⁷¹

Jodovaný povilon (Betadine vaginální čípky) jsou hojně využívány jako velmi účinné širokospetré anti-septikum, zvláště jako profylaxe před vaginálními chirurgickými výkony. Ničí grampozitivní a gramnegativní bakterie, viry, houby a některé prvoky a spory.⁷¹ K léčbě méně závažných infekcí se doporučuje aplikovat přípravek 1x denně po dobu 7 dní, v případě infekcí závažnějších nebo při nedostatečné odpovědi dalších 7 dní. U rezistentních případů BV je možné podávat jeden čípek 2x denně 14–28 dní.⁷¹

U pacientek s poruchami činnosti štítné žlázy má být použití co možná nejkratší. U těhotných a kojících žen omezujeme použití jen na odůvodněné případy, protože absorbovaný jod může prostupovat přes placentární bariéru a je vyučován do mateřského mléka. Používání přípravku může vyvolat přechodnou hypotyreózu plodu nebo novorozence.⁷¹

BV je nemocí s vysokou prevalencí rekurence. Rekurencí BV se rozumí jak relaps, tak i reinfekce.

Podle výsledků klinických hodnocení se úspěšnost léčby BV metronidazolem a klindamycinem pohybuje mezi 70–82 %. V běžné klinické praxi se však úspěšnost pohybuje jen kolem 60 %.⁶⁷ Navíc je do jednoho měsíce po této léčbě výskyt relapsu BV zaznamenán až u 30 % pacientek.^{63,64} Po devíti měsících od ukončení terapie dosahuje frekvence rekurence alarmujících 80 %.⁶⁵

Frekvence rekurence BV dosahuje až 80 %. Důvodem může být nechopnost obnovení dominantní laktobacilové flóry v důsledku perzistence zvýšeného pH nad 4,5 i po léčbě metronidazolem.

Důvody tak vysoké frekvence relapsů po léčbě samotným metronidazolem jsou zejména:

- Perzistence bakterií typických pro BV v pochvě. Počet této bakterií je sice léčbou redukován, nedochází však k úplné eradicaci.
- Neschopnost obnovení protektivní dominantní laktobacilové flóry.
- Přítomnost některých dalších faktorů, jenž predisponují k opakováním infekcí.⁶⁶

Z výše uvedeného důvodu vznikla potřeba doplnit stávající léčebný algoritmus a zvýšit tak nejenom úspěšnost iniciální terapie, ale také oddalit či zabránit

relapsům. V rámci této snahy se již desítky let zkouší podání exogenních laktobacilů ve formách perorálních i lokálních, a to s nejednoznačnými výsledky. Nejnovějším trendem je snaha o kauzální léčbu, tedy prostřednictvím snížení vaginálního pH pod 4,5 stimulovat kolonizaci poševního epitelu laktobacily přítomnými v pochvě.

Exogenní laktobacily

Experimentální studie prokázaly, že pH <4,5 je důležitým faktorem pro adhezi laktobacilů k vaginálnímu epitelu.⁶¹ Proto podání exogenních laktobacilů u žen s pH >4,5 tedy i u žen trpících BV, ale i u těch, které byly pro BV přeléčeny antibiotiky, často nepřináší očekávaný výsledek.^{67,40} Důvodem bývá nemožnost adheze laktobacilů k vaginálnímu epitelu a tím pádem i neschopnost jeho kolonizace. Dalším důvodem je nesprávně zvolený kmen laktobacilu.

Lactobacillus acidophilus je obsažen v mnoha perorálních přípravcích určených k léčbě a prevenci střevní dysmikrobie, protože kolonizuje trávicí trakt lépe než jiné druhy laktobacila.⁴¹ Ve dvou vaginálních laktobacilových léčivých přípravcích registrovaných v České republice se nacházejí kmeny L. rhamnosus 85 % a L. delbrueckii subsp. bulgaricus 5 % (Fermalac vaginal cps. vag.) a L. acidophillus (Gynoflor tab. vag.).⁷¹ Součástí přirozené vaginální flóry zdravých žen jsou však odlišné kmeny laktobacila – L. crispatus, L. gasseri, L. iners a L. jensinii.

Otázkou je, zda jsou exogenní laktobacily z těchto přípravků schopny efektivní adheze a kolonizace poševního epitelu anebo je jejich účinnost omezena pouze na krátkou dobu po podání, kdy jsou ještě schopny do určité míry snížit pH vaginálního prostředí, a umožnit tak přirozeným laktobacilům přítomným v pochvě a utlumeným vysokým pH adherovat k epitelu a pomnožit se. Jeví se, že návrat rovnováhy vaginální mikroflóry do fyziologických poměrů je dán spíše stimulací kolonizace pochvy těmito přirozenými kmeny laktobacilů díky poklesu pH a ne díky laktobacilům dodaným exogenně. Výsledky některých randomizovaných studií tomu nasvědčují. Například ve studii, kde se ve vaginálních globulích podával L. acidophillus, byl po 4 týdnech terapie pozorován relaps BV až 82 % původně vyléčených pacientek.⁴⁹

Z nejnovější metanalýzy publikované v březnu 2008 a hodnotící účinnost exogenně podávaných laktobacilů v terapii a profylaxi bakteriálních urogenitálních infekcí z 11 randomizovaných studií sedm neprokázalo žádný efekt. Autoři proto pro terapii BV použití probiotik s laktobacily nedoporučují.⁶²

Nevýhodou obou přípravků registrovaných na českém

trhu je také nutnost skladování při teplotě do 8 °C, což v praxi znamená použití chladničky.⁷¹ Jeden z přípravků navíc obsahuje estriol, který je tak podáván ženám bez potvrzeného deficitu estrogenů.

Podle nejnovější metanalýzy řady randomizovaných studií se použití probiotik s exogenními laktobacily pro terapii BV nedoporučuje.

V další studii se investigátoři zaměřili na kvalitu volně prodejných produktů s laktobacily. Z analyzovaných produktů bylo téměř 70 % kontaminováno nejméně jedním patogenem, nejčastěji Enterococcus faecium, pak také Clostridium sporogenes, Streptococcus mitis a Pseudomonas sp. Většina produktů neobsahovala druhy laktobacilů, které deklarovala. Autoři uzavírají, že takové produkty nejsou vhodné pro použití při pokusu o vaginální rekolonizaci.⁷⁰

Prostředky snižující pH – vitamin C

Lepší pochopení fungování vaginálního ekosystému vyvolalo snahu o snížení poševního pH pod 4,5. Takové pH stimuluje adhezi a kolonizaci pochvy přirozenými kmeny laktobacilů. Odpadá tedy nutnost jejich exogenní suplementace. Účinnou a bezpečnou molekulou pro snížení vaginálního pH je kyselina askorbová (vitamin C). Vitamin C se tak stal základem moderního přístupu k léčbě a prevenci BV. V České republice jsou dostupné dva přípravky obsahující vitamin C jako účinnou látku.⁷²

VITAgyn C – vaginální krém s kyselým pH

Hlavní účinnou látkou zaručující kyselé pH vaginálního krému VITAgyn C je **askorbyl fóstát sodný** – velmi stabilní forma vitaminu C.^{68, 69, 72} Vitamin C zaručuje okamžitý účinek na snížení vaginálního pH. Stabilní forma vitaminu C zabraňuje rychlé degradaci molekuly, a tak prodlužuje její působení. Kromě účinné acidifikace vitamin C stimuluje také nespecifickou imunitu na sliznici pochvy tím, že aktivuje chemotaxi a fagocytózu neutrofilů a makrofágů namířenou proti pomnoženým patogenům.

Vitamin C zaručuje okamžitý účinek na snížení vaginálního pH pod 4,5. Takové pH stimuluje adhezi a kolonizaci pochvy přirozenými kmeny laktobacilů. Odpadá tedy nutnost jejich exogenní suplementace.

Významnou součástí VITAgynu C je také **citrán stříbrný** s antibakteriálním a antimykotickým účinkem. Vazba na membránové proteiny buněčné stěny patogenů naruší iontovou rovnováhu a denaturaci jejich DNA a RNA inhibuje reprodukci patogenních bakterií a plísni, čímž facilituje obnovení fyziologické dominance laktobacilů.

Další součástí vaginálního krému VITAgyn C jsou **malto-dextriny**, jenž slouží laktobacilům jako metabolický substrát pro jejich množení a růst do doby, než pH klesne natolik, že jsou schopny adheze k epiteliálním buňkám, ze kterých pak čerpají glykogen.

K účinnému snížení pH pochvy přispívá i obsah další součásti vaginálního krému VITAgyn C – **kyseliny mléčné**, jinak důležitého produktu samotných laktobacilů.

Doporučuje se podávat jeden plný aplikátor VITAgynu C intravaginálně jednou denně večer před uložením k spánku, po dobu šesti po sobě jdoucích dní zároveň s perorální léčbou metronidazolem. U pacientek s vysokou tendencí k relapsu se doporučuje další preventivní podání 1–2 aplikací týdně po dobu 12 týdnů nebo déle, a to i během těhotenství. Forma krému s jednorázovými aplikátory zaručuje komfortní, důkladné a rovnoměrné pokrytí celé vaginální sliznice.⁷²

V klinické studii byl VITAgyn C podáván pacientkám, u kterých přes adekvátní léčbu metronidazolem a/nebo klindamycinem došlo k nejméně třem relapsům BV za posledních 12 měsíců. Do studie byly zařazeny pacientky s mikroskopickým nálezem absence laktobacilů a přítomností pomnožených patogenů spojovaných s BV. Již dva týdny po zahájení podávání VITAgynu C došlo u 92,5 % pacientek ke zlepšení stavu (u 72,5 % pacientek nález výhradně laktobacilové flóry, u 20 % zvýšení počtu laktobacilů). Pouze u 7,5 % žen nedošlo ke změně oproti výchozímu stavu. Účinek přetrval i po dalších třech měsících od zahájení terapie VITAgynem C – u 77,5 % pacientek trval zlepšený stav, u 12,5 % došlo k návratu do výchozího stavu.⁶⁶

Podání vaginálního krému s vitaminem C a citranem stříbrným ženám s opakoványmi relapsy BV vedlo ke zlepšení stavu vaginální mikroflóry u 92,5 % pacientek.

Feminella Vagi C – vaginální tablety

Jednu vaginální tabletu s obsahem kyseliny askorbové podáváme večer po dobu 6 dnů. Léčbu je vhodné zopakovat po menstruaci. Z nežádoucích účinků může docházet k pálení nebo svědění v pochvě.⁷²

Preventivní režimová opatření

BV lze částečně předcházet sexuální abstinencí, snížením počtu sexuálních partnerů, nepoužíváním žádných poševních výplachů a důsledným dodržením délky předepsané terapie BV i v případě, že symptomy ustoupí. Vznik BV v důsledku kontaminace pochvy střevní flórou facilitují některé sexuální praktiky (např. anální styk) a nošení spodního prádla s tenkým pruhem (tzv. tanga a stringy), čemuž je pak vhodnější se vyhýbat. Lze rovněž doporučit spíše sprchování než koupání ve vaně, rádnou suplementaci žen železem v době před početím¹⁰ a preventivní vaginální aplikaci vhodných přípravků s vitamínem C.

Podle dostupných údajů se totiž BV vyskytuje častěji u žen:

- s několika sexuálními partnery¹⁹;
- s novým sexuálním partnerem¹⁹;
- používajících poševní výplachy^{19,36};
- používajících často koupel (více než 4x týdně)⁵³;
- nepoužívajících hormonální antikoncepcí⁵³;
- první týden po menstruaci⁵³;
- s nitroděložním těliskem (IUD)¹⁹;
- po dvou a více porodech⁵³;
- s diabetes mellitus;
- v souvislosti s psychosociálním stresem⁹;
- se subklinickou sideropenickou anémií¹⁰;
- kuřáček cigaret¹⁹.

Závěr

Bakteriální vaginóza je nejčastější vaginální infekcí. Úspěšnost léčby BV metronidazolem a klindamycinem v běžné klinické praxi se pohybuje jen kolem 60 %. Navíc výskyt rekurence dosahuje až 80 %. Pokusy zlepšit účinnost léčby pomocí exogenní suplementace laktobacilů nenaplnila očekávání a podle nejnovější metaanalýzy randomizovaných studií se nedoporučuje. Moderním přístupem je snaha obnovit predominanci laktobacilů prostřednictvím snížení vaginálního pH pod 4,5. Acidifikace tak stimuluje adhezi a kolonizaci pochvy přirozenými kmeny laktobacilů. V rámci terapie BV na bázi vitamINU C lze nově využít vaginální krém s kyslým pH (VITAgyn C).

Literatura

1. Chan, R. C. Y.; Bruce, A. W.; Reid, G.: Adherence of cervical, vaginal and distal urethral normal microbial flora to human uroepithelial cells and the inhibition of adherence of uropathogens by competitive exclusion. *J Urol* 1984, 131: 596–601.
2. Schwebke, J. R.; Richey, C. M.; Weiss, H. L.: Correlation of behavior with microbiological changes in vaginal flora, *J Infect Dis* 1999, 180: 1632–1636.
3. Eden, C. S.; Hanson, L. A.; Jodal, U. et al.: Variable adherence to normal human urinary-tract epithelial cells of *Escherichia coli* strains associated with various forms of urinary-tract infection. *Lancet* 1976, 1: 490–492.
4. Hoolon, T. M.; Hillier, S.; Johnson, C. et al.: *Escherichia coli* bacteriuria and contraceptive method. *JAMA* 1991, 265: 64–69.
5. Reid, G.; Bruce, A. W.; Cook, R. L.; Llano, M.: Effect on the urogenital flora of antibiotic therapy for urinary tract infection. *Scand J Infect Dis* 1990, 22: 43–47.
6. Pirotta, M.; Gunn, J.; Chondros, P. et al.: The PAV trial: Does *lactobacillus* prevent post-antibiotic vulvovaginal candidiasis? Protocol of a randomised controlled trial. *BMC Family Practice* 2004; 5: 5.
7. Pirotta, M.; Gunn, J.; Chondros, P.; Grover, S.; Hurley, S.; Garland, S.: Effect of *lactobacillus* in preventing post-antibiotic vulvovaginal candidiasis: a randomized controlled trial, *BMJ*, online first bmj.com published 27.8.2004.
8. Schwebke, J. R.; Weiss, H.: Influence of the normal menstrual cycle on vaginal microflora. *Clin Infect Dis*. 2001, 32: 325.
9. Nansel, T.; Riggs, M.; Yu, K. F. et al.: The association of psychosocial stress and bacterial vaginosis in a longitudinal cohort. *Am J Ob Gyn* February 2006; Volume 194, Issue 2.
10. Verstraelen, H.; Delanghe, J.; Roelens, K. et al.: Subclinical iron deficiency is a strong predictor of bacterial vaginosis in early pregnancy. *BMC Infectious Diseases* 2005, 5: 55.
11. González, P. A. A.; Ortiz, Z. M. C.; Irigoyen, C. A.: Bacterial vaginosis a “broad overview”. *Rev Latinoam Microbiol*. 1999 Jan-Mar, 41(1): 25–34.
12. Wiesenfeld, H. C.; Hillier, S. L.; Krohn, M. A. et al.: Bacterial vaginosis is a strong predictor of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* infection. *Clin Infect Dis* 2003, 36: 663–668.
13. Taha, T. E.; Gray, R. H.; Kumwenda, N. I. et al.: HIV infection and disturbances of vaginal flora during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovir* 1999, 20: 52–59.
14. Royce, R. A.; Thorp, J.; Granados, J. L. et al.: Bacterial vaginosis associated with HIV infection in pregnant women from North Carolina. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovir* 1999, 20: 382–386.
15. Sewankambo, N.; Gray, R. H.; Wawer, M. J.; et al.: HIV-1 infection associated with abnormal vaginal flora morphology and bacterial vaginosis. *Lancet* 1997, 350: 546–550.
16. Taha, T. E.; Hoover, D. R.; Dallabetta, G. A. et al.: Bacterial vaginosis and disturbances of vaginal flora: association with increased acquisition of HIV. *AIDS* 1998, 12: 1699–1706.
17. Martin, H.; Nyange, P. M.; Richardson, B. A. et al.: Vaginal *lactobacilli*, microbial flora, and risk of human immunodeficiency virus type 1 and sexually transmitted disease acquisition. *J Infect Dis* 1999, 180: 1863–1868.
18. Hashemi, F. B.; Ghassemi, M.; Roebuck, K. A. et al.: Activation of human immunodeficiency type I expression by *Garnerella vaginalis*. *J Infect Dis* 1999, 179: 924.
19. Morris, M.; Nicoll, A.; Simms, I.; Wilson, J.; Catchpole, M.: Bacterial vaginosis: a public health review. *BJOG* 2001, 108: 439–450.
20. Genc, M. R.; Vardhana, S.; Delaney, M. L. et al.: MAP Study Group: Relationship between a toll-like receptor-4 gene polymorphism, bacterial vaginosis related flora and vaginal cytokine responses in pregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004, 116: 152–156.
21. Simhan, H.; Caritis, S.; Hillier, S. et al.: Cervical anti-inflammatory cytokine concentrations are decreased among pregnant women with bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 2004: 11.
22. Bendich, A.: Micronutrients in women's health and immune function. *Nutrition* 2001, 17: 858–867.
23. Bhaskaram, P.: Immunobiology of mild micronutrient deficiencies. *Br J Nutr* 2001: 75–80.
24. Rosenstein, I. J.; Fontaine, E. A.; Morgan, D. J. et al.: Relationship between hydrogen peroxide-producing strains of *lactobacilli* and vaginosis-associated bacterial species in pregnant women. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997 Jul, 16(7): 517–522.
25. Hillier, S. L.; Krohn, M. A.; Klebanoff, S. J. et al.: The relationship of hydrogen peroxide-producing *lactobacilli* to bacterial vaginosis and genital microflora in pregnant women. *Obstet Gynecol* 1992 Mar; 79(3): 369–373.
26. Puapermpoonsiri, S.; Kato, N.; Watanabe, K. et al.: Vaginal microflora associated with bacterial vaginosis in Japanese and Thai pregnant women. *Clin Infect Dis* 1996 Oct; 23(4): 748–52.
27. Hillier, S. L.; Critchlow, C. W.; Stevens, C. E. et al.: Microbiological, epidemiological and clinical correlates of vaginal colonisation by *Mobiluncus* species. *Genitourin Med* 1991, 67: 26–31.

28. Beigi, R. H.; Wiesenfeld, H. C.; Hillier, S. L. et al.: Factors Associated with Absence of H₂O₂-Producing Lactobacillus among Women with Bacterial Vaginosis. *J Infect Dis* 2005; 191: 924–929.
29. Agnew, K. J.; Hillier, S. L.: The effect of treatment regimens for vaginitis and cervicitis on vaginal colonization by lactobacilli. *Sex Transm Dis* 1995; 22: 269–273.
30. Hillier, S. L.; Nugent, R. P.; Eschenbach, D. A. et al.: Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low birth weight infant. *N Engl J Med* 1995, 333: 1737–1742.
31. Hillier, S. L.; Martius, J.; Krohn, M. A. et al.: A case-control study of chorioamniotic infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. *N Engl J Med* 1988; 319: 972–978.
32. Paavonen, J.; Teisala, K.; Heinonen, P. K. et al.: Microbiological and histopathological findings in acute pelvic inflammatory disease. *Br J Obstet Gynaecol* 1987, 94: 454–460.
33. Hillier, S. L.; Kiviat, N. B.; Hawes, S. E. et al.: Role of bacterial vaginosis associated microorganisms in endometritis. *Am J Obstet Gynecol* 1996, 175: 435–41.
34. Watts, D. H.; Krohn, M. A.; Hillier, S. J.; Eschenbach, D. A.: Bacterial vaginosis as a risk factor for post cesarean endometritis. *Obstet Gynecol* 1990, 75: 52–58.
35. Larsson, P.; Platz-Christensen, J. J.; Thejls, H. et al.: Incidence of pelvic inflammatory disease after first trimester legal abortion in women with bacterial vaginosis after treatment with metronidazole: a double-blind, randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1992, 166: 100–103.
36. Soper, D. E.; Bump, R. C.; Hurt, W. G.: Bacterial vaginosis and trichomoniasis vaginitis are risk factors for cuff cellulitis after abdominal hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1990, 163: 1016–1021.
37. Ness, R. B.; Hillier, S. L.; Richter, H. E. et al.: Douching in Relation to Bacterial Vaginosis, Lactobacilli, and Facultative Bacteria in the Vagina. *Obstet Gynecol* 2002, 100: 765–772.
38. Amsel, R.; Totten, P. A.; Spiegel, C. A. et al.: Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* 1983, 74: 14–22.
39. Ison, C. A.; Hay, P. E.: Validation of a simplified grading of Gram stained vaginal smears for use in genitourinary medicine clinics. *Sex Transm Infect* 2002, 78: 413–415.
40. Nugent, R. P.; Krohn, M. A.; Hillier, S. L.: Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of Gram stain interpretation. *J Clin Microbiol* 1991, 29: 297–301.
41. Fredricsson, B.; Englund, K.; Weintraub, L. et al.: Ecological treatment of bacterial vaginosis. *Lancet* 1987, 7: 276.
42. Sarra, P. C.; Dellaglio, F.: Colonization of a human intestine by four different genotypes of *Lactobacillus acidophilus*. *Microbiologia* 1984, 7: 331–339.
43. Larsson, P. G.; Stray-Pedersen, B.; Ryttig, K. R. et al.: Human lactobacilli as supplementation of clindamycin to patients with bacterial vaginosis reduce the recurrence rate; a 6-month, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BMC Women's Health* 2008, 8: 3.
44. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, Number 72, May 2006: Vaginitis. *Obstet Gynecol* 2006, 107(5): 1195–1206.
45. Kane, K. Y.; Pierce, R.: What are the most effective treatments for bacterial vaginosis in nonpregnant women? *J Fam Pract* 2001, 50(5): 399–400.
46. Joesoef, M. R.; Schmid, G.: Bacterial vaginosis. *Clin Evid* 2004, 2054–2063.
47. Larsson, P. G.; Forsum, U.: Bacterial vaginosis – a disturbed bacterial flora and treatment enigma. *Apmis* 2005, 113(5): 305–316.
48. Bradshaw, C. S.; Morton, A. N.; Hocking, J. et al.: High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. *J Infect Dis* 2006, 193(11): 1478–1486.
49. Vasquez, A.; Jakobsson, T.; Ahrne, S. et al.: Vaginal lactobacillus flora of healthy Swedish women. *J Clin Microbiol* 2002, 40(8): 2746–2749.
50. Hallen, A.; Jarstrand, C.; Pahlson, C.: Treatment of bacterial vaginosis with lactobacilli. *Sex Transm Dis* 1992, 19(3): 146–148.
51. Swedberg, J.; Steiner, J. F.; Deiss, F. et al.: Comparison of single vs. one-week course of metronidazole for symptomatic bacterial vaginosis. *JAMA* 1985, 254: 1046.
52. Gardner, H. L.; Dukes, C. D.: *Haemophilus vaginalis* vaginitis. A newly defined specific infection previously classified „non-specific” vaginitis. *Am J Obstet Gynecol* 1955, 69: 962–976.
53. Screening Guideline Steering Group. Sexually Transmitted Infections: UK National Screening and Testing Guidelines. August 2006.
54. Holzman, C.; Leventhal, J. M.; Qiu, H. et al.: Factors Linked to Bacterial Vaginosis in Nonpregnant Women. *Am J Pub Health* October 2001; Vol. 91, No. 10.
55. Priestley, C. J.; Jones, B. M.; Dhar, J.; Goodwin, L.: What is normal vaginal flora? *Genitourin Med* 1997, 73: 23–28.
56. Keane, F. E.; Ison, C. A.; Taylor Robinson, D.: A longitudinal study of the vaginal flora over a menstrual cycle. *Int J STD AIDS* 1997, 8: 489–494.
57. Hay, P. E.; Ugwumadu, A.; Chowns, J.: Sex, thrush and bacterial vaginosis. *Int J STD AIDS* 1997, 8: 603–608.
58. Ness, R. B.; Kip, K. E.; Hillier, S. L. et al.: A Cluster Analysis of Bacterial Vaginosis-associated Microflora and Pelvic Inflammatory Disease. *Am J Epidemiol* 2005, 162: 585–590.

59. Soledad, B.; Suárez, J. E.; Vázquez, F. et al.: Adherence of Human Vaginal Lactobacilli to Vaginal Epithelial Cells and Interaction with Uropathogens. *Infection and Immunity* May 1998, 1985–1989.
60. Osset, J.; Bartolomé, R. M.; García, E. et al.: Assessment of the Capacity of Lactobacillus to Inhibit the Growth of Uropathogens and Block Their Adhesion to Vaginal Epithelial Cells. *J Infect Dis* 2001, 183: 485–491.
61. Witkins SS, Giraldo PC, Linhares I. New insights into the immune pathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Int J Gynecol Obstet* 2000;3:114
62. Andreu, A.; Stapleton, A. E.; Fennell, C. L. et al.: Hemagglutination, adherence, and surface properties of vaginal Lactobacillus species. *J Infect Dis* 1995 May, 171(5): 1237–1243.
63. Barrons, R.; Tassone, D.: Use of Lactobacillus probiotics for bacterial genitourinary infections in women: A review. *Clin Ther* 2008 Mar, 30(3): 453–468.
64. Eschenbach, D. A.; Critchlow, C. M.; Watkins, H. et al.: A dose-duration study of metronidazole for the treatment of nonspecific vaginosis. *Scand J Infect Dis* 1983, 40(suppl): 73.
65. Ugwumadu, A. H. N.; Hay, P. E.: Bacterial vaginosis: sequelae and management. *Curr Opin Infect Dis* 1999, 12(1): 53.
66. Hillier, S. L.; Holmes, K. K.: Bacterial vaginosis, p. 547. In: Holmes, K. K.; Mardh, P. A.; Sparling, P. F. and Wiesner, P. J. (eds.): *Sexually transmitted diseases*, 2nd ed. McGraw-Hill Book Co., New York, 1990.
67. Miniello, G.: Una associazione Vitamina C e Argento nella profilassi della Vaginosi Batterica ricorrente. *La Colposcopia in Italia* Anno XXI – N. 2, 17–21.
68. Larsson, P. G.; Forsum, U.: Bacterial vaginosis—a disturbed bacterial flora and treatment enigma. *Apmis* 2005, 113(5): 305–316.
69. Austria, R.; Semenzato, A.; Bettero, A. et al.: Stability of vitamin C derivatives in solution and topical formulations. *J Pharm Biomed Anal* 1997 Mar, 15(6): 795–801.
70. Spiclin, P.; Homar, M.; Zupancic-Valant, A. et al.: Sodium ascorbyl phosphate in topical microemulsions. *Int J Pharm* 2003 Apr 30. 256(1–2): 65–73.
71. Hughes, V. L.; Hillier, S. L.: Microbiologic characteristics of Lactobacillus products used for colonization of the vagina. *Obstet Gynecol* 1990 Feb, 75(2): 244–248.
72. Souhrn údajů o přípravcích Entizol, Dalacin C, Dalacin vaginální krém, Betadine vaginální čípky, Fermalac vaginal a Gynoflor. Staženo z www.sukl.cz dne 9. 5. 2008.
73. Příbalový leták přípravků VITAgyn C – vaginální krém s kyselým pH a Feminella Vagi C.

Operace v oblasti genitálu

Chirurgické zákroky v oblasti genitálu doprovázejí lidstvo v podobě rituálních zákroků již dlouhou dobu, ale poměrně stále častěji jsou dnes požadovány zákroky pro „vylepšení vzhledu intimních partií“, ať už z důvodu estetických či případně funkčních. Samostatnou kapitolou jsou rekonstrukční výkony u transsexuálů ve specializovaných centrech či rekonstrukce genitálí pro vrozenou či získanou vadu. Problematikou „chirurgie intimních míst“ se v současné době zabývá plastický chirurg, gynekolog či případně urolog, dle zvyklostí pracoviště a indikací k výkonu.



Chirurgické zákroky na zevním genitálu u žen

Velké stydké pysky běžně zcela zakrývají a uzavírají poševní vchod. Relativně ve vyšším procentu se stává, že malé stydké pysky vyrostou do větší velikosti či délky a pak mohou mezi velkými pysky stydkými vyčnívat. Častým

nálezem bývá i asymetrie těchto partií. Tento přesah není většinou příliš veliký, proto nevadí esteticky či funkčně. Vyčnívají-li však malé stydké pysky příliš, mohou obtěžovat ženu jak z hlediska estetického, tak i v praktickém životě. Častým problémem pak poté bývá diskomfort při nošení spodního prádla

či zhoršená intimní hygiena nebo dokonce omezení při fyzických aktivitách (jízda na kole, koni apod.). Možné je omezení intimního sexuálního života či snížené sebehodnocení.



Nejčastěji se provádějí operace redukční, ale je možné i tyto partie zvětšovat pomocí permanentních či vstřebatelných výplní.

Výkon je prováděn většinou v celkovém znečitlivění či případně ve svodném znečitlivění, dle lokálního nálezu v oblasti labií se provádí redukce nadbytečné tkáně s následnou plastikou kůže a sliznice (viz obrázek). Určitou variantou a metodou volby je užití laseru, výkon trvá cca 30 minut a rána se uzavírá vstřebatelným šicím materiélem. Během výkonu je vhodné podání profylaktických antibiotik intravenózně.

Komplikace labioplastiky jsou jako u každého chirurgického zákroku: krvácení, infekce, rozpad rány, jizvení. Hospitalizace po výkonu je většinou jednodenní, za 3–4 dny je možný návrat k běžným denním aktivitám, samozřejmostí je řádná péče o ránu, po dobu 6 týdnů se nedoporučuje nosit přilehavé spodní prádlo, používat tampony a omezit sexuální život.

Další variantou zákroku jsou operace, kdy se nejčastěji do oblasti velkých pysků aplikují výplně ke zvětšení objemu, ale tento zákrok je požadován zřídka. Nejčastěji se poté užívá vlastní tuk (tzv. Lipofilling) či deriváty kyseliny hyaluronové.

Další méně častou operací je takzvaná hymenoplastika, která částečně obnovuje panenskou blánu a navrací ženě „počestnost“.

Chirurgické zákroky v oblasti genitálu u mužů

Nejčastějším požadavkem na operace v oblasti mužského genitálu je provedení obřízky nebo zvětšení penisu. Některá pracoviště provádějí zvětšující operace penisu, ale u nás tyto operace ve své nabídce nemáme, protože výsledky těchto operací nejsou přesvědčivé a navíc je operace spojena s častým výskytem komplikací. Běžně ale provádíme mužskou obřízku. Tyto operace provádíme ambulantně v místním znečitlivění, takzvaném penilním bloku, kdy injekčně infiltrujeme anestetikum do oblasti pod stydkou kostí. Vlastní operace pak spočívá v odstranění předkožky, a to buď celé, nebo jen její části v závislosti na požadavku pacienta. Pacienti podstupují obřízku nejen z rituálních důvodů, ale také z důvodů hygienických či při vytvoření fimosy, kdy dojde ke zúžení předkožky, která pak nejde přetáhnout přes žalud penisu. Po odstranění předkožky se oba její listy adaptují vstřebatelnými stehy a pacient odchází po zákroku domů. Klidový režim

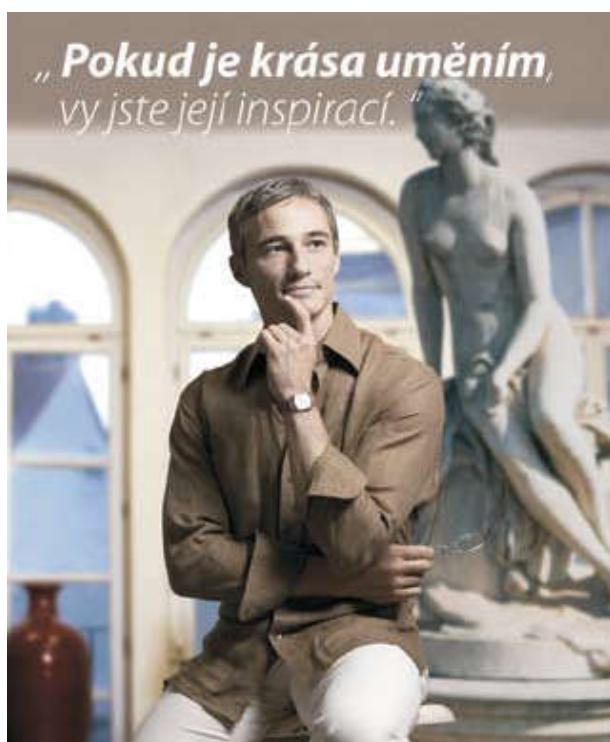


doporučujeme 3–4 dny, sexuální živost je vhodné omezit po dobu 4–6 týdnů.



Operace labií u nás v porovnání s ostatními zeměmi EU
V cizině se tyto operace provádějí již řadu let, zatímco u nás se jedná o trend spíše posledních let. Díky informovanosti veřejnosti narůstá zájem o tyto zákroky, a tak každým rokem stoupá i počet těchto operací. Množstvím zákroků se pomalu začínáme přibližovat zemím, kde se tyto operace provádějí již léta.

MUDr. Roman Kufa
MUDr. Lukáš Frajer
Perfect Clinic



Centrum Plasticke Chirurgie
www.perfectclinic.cz

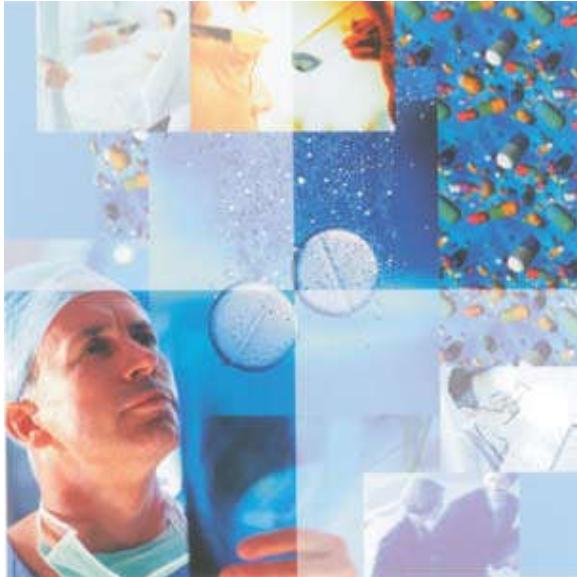
Marketingový průzkum ve zdravotnictví a farmacií – a proč se jej účastnit

Již celou řadu let je marketingový průzkum nedílnou součástí našeho života – ať se nám to někdy líbí více a někdy třeba i méně. A tím, jak se životní tempo stále více a více zrychluje, tak se vůbec nebudu divit, když mi většina z vás řekne, že se vám líbí spíše méně. Ale – ono skoro vše má někde své ale – můžeme se bez něho prostě úplně obejít?

Než se pokusím, doufám, že spolu s vámi, na tuto otázku odpovědět, zkusme shrnout některá fakta. Předně – co vlastně marketingový výzkum je, k čemu takovou kapitalistickou vymoženost vlastně máme? A proč se tím máme zabývat? Často se setkáváme s námitkami, že marketingový výzkum slouží jen pro výrobce, kterým poskytuje možnost lepší orientace v tržním prostředí, a pomáhá jim tak dosahovat jejich vlastních obchodních cílů. Nepochybň, to je naprostá pravda. Ale bez dokonalé znalosti tržního prostředí, bez znalosti požadavků a názorů zákazníků – tedy v našem případě lékařů a jejich pacientů – by nebylo možné reagovat pružně na jejich potřeby, a tak rozvíjet kvalitu poskytovaných služeb i spokojenosti. V dynamickém prostředí tak marketingový průzkum představuje jednu z opor pozitivního vývoje. Dá se říci, že je vlastně jednou ze současných forem komunikace.

Je to vlastně prosté. Shromažďování a analýza informací je tedy nezbytný proces, který přináší zpětnou vazbu, bez níž by nebyl myslitelný další rozvoj tržního prostředí. A tak se zabýváme průzkumy jak kvalitativními, tak i kvantitativními. Úkolem kvalitativních průzkumů – v tomto případě by bylo skoro vhodnější hovořit o výzkumech – je popsat hlavní faktory a důležité prvky určitého systému, zjistit hlavní motivy, potřeby a bariéry, testovat reakce na určité podněty a podobně. Nejčastěji používanými metodami jsou v takových

případech takzvané skupinové diskuse či individuální hloubkové rozhovory. Při kvantitativních průzkumech jsou naproti tomu v reprezentativních vzorcích kvantifikovány příslušné otázky týkající se názorů a postojů odborné i laické veřejnosti, terapeutických postupů a dalších aspektů. K hlavním metodám zde patří osobní a telefonické dotazování a také různé prospektivní i retrospektivní observační studie založené na vyplňování tištěných či elektronických formulářů. Sběr dat a rozhovory s respondenty, jsou přitom realizovány pomocí školených tazatelů a operátorů, kteří jsou určitou „prodlouženou rukou“ analytika.



Velmi frekventovanou je, zejména v poslední době, také otázka ochrany osobních údajů. V naší společnosti Cegedim jí věnujeme značnou pozornost a vážnost. Nejen, že nám to ukládají naše interní předpisy, platné zákony a kodexy mezinárodních asociací jako EPhMRA, ESOMAR a PBIRG, kterých jsme členem, ale také obyčejné vědomí toho, co je správné a etické. Velmi důležitá je objektivita a reprezentativita výsledků, už proto je pro nás samozřejmě zachování příslušné anonymity respondentů a zpracování neadresních údajů v rámci agregovaných dat.

Chráníme tak respondenty před zneužitím osobních údajů. Nakonec, v našem vlastním zájmu je spolupráce i do budoucna. Jsme společností, která se specializuje výhradně na prostředí zdravotnického a farmaceutického trhu, chápeme respondenty jako naše partnery, se kterými chceme nadále spolupracovat. Jejich účast v průzkumech je zcela dobrovolná, my se jen můžeme snažit co nejlépe vysvětlit její účel a důvody. A proto jejich ochrana je pro nás nesmírně důležitou záležitostí.

Při své práci využíváme 40 let mezinárodních zkušeností naší mateřské firmy a již bezmála 20 let praxe zakládajících členů našeho lokálního týmu v České

republice – respektive v tehdejším Československu. Už tuto skutečnost osobně vnímám jako jisté potvrzení toho, že i my svoji práci chápeme jako důležitou a korektní. A stále pracujeme na zdokonalování našich dovedností, abychom své zkušenosti co nejlépe využili ke správným cílům. Možná to zní příliš sebejistě, ale snažíme se prostě dělat svoji práci co nejlépe.

My, kteří se zabýváme marketingovými průzkumy, nemáme ambice tvrdit, že naše aktivity jsou nepostradatelné pro kvalitní zdravotní péči, tolik domýšlivosti snad ani mít nelze. Ale víme, že jsme článkem řetězu, který pomáhá oboustranné komunikaci a rozvoji žádoucích služeb ke spokojenosti těch, kteří je posky-

tují – a zejména v konečném důsledku těch, kteří pak tyto služby potřebují a užívají. Uvědomujeme si, že poslání lékařů a zdravotnických pracovníků je nesmírně důležité a náročné, a vážíme si spolupráce a času, který jí při realizaci průzkumů naši respondenti věnují. Bez toho by byl další vývoj přece jen podstatně pomalejší a komplikovanější. Proto marketingový výzkum v současném světě přece jen potřebujeme.

Ing. Jiří Krýza
Country Manager
Cegedim Strategic Data



Barevné inspirace v „Duhové ambulanci“

Přestavujeme:

Interiér ve zdravotnictví, zaměřeno na gynekologickou ambulanci

Interiér? Co přesně znamená slovo interiér a jaký význam má interiér pro nás život? Encyklopédie definuje interiér jako vnitřní zařízení architektonického prostoru určeného k uspokojování potřeb člověka.

S interiérem se v průběhu našeho života setkáváme ze dvou stran. Jednak jako tvůrci, když si zařizujeme vlastní byt či dům, a na druhé straně se každý den ocitáme v roli uživatele, diváka či kritika, když přjdeme do zaměstnání, na úřad, do kina, do restaurace či k lékaři.

Jako divák či návštěvník přicházíme obvykle do neznámého prostředí, očekáváme určitou službu a přejeme si, aby prostředí bylo přijemné, funkční a odpovídalo danému účelu. Zvlášť v situaci, kdy do nového prostředí přicházíme více či méně nedobrovolně, je pro nás prostředí zvláště důležité. Tak tomu bývá například při vstupu do ambulance lékaře, kde většinou hledáme pomoc, radu, či úlevu od nepříjemné nemoci. Proto by mělo být snahou majitelů zdravotnických zařízení, ambulancí, vytvářet takové prostředí, ve kterém se návštěvník bude cítit přijemně a bezpečně, a přitom bude zajištěna vysoká funkčnost a odborná kvalita pracovišť.

V době, kdy vznikl nápad založit rubriku „EURO design“ a představit v rámci této rubriky zajímavé interiéry lékařských pracovišť, mě ihned napadlo jméno MUDr. Vandy Hořejší.



MUDr. Vanda Hořejší pracuje jako odborná lékařka v oboru gynekologie v Českých Budějovicích a vlastní jednu z nejzajímavějším ambulancí, kterou jsem kdy měla možnost navštívit. Když přišel čas začít připravovat rozhovor s lékařem, majitelem interiérově zajímavé ambulance, věděla jsem naprosto přesně, kdo bude tím prvním. Zvedla jsem telefon a domluvila si s paní doktorkou schůzku.

Nejde mi o to napsat dlouhý článek, ve kterém budu dlouze popisovat místo, které většina z vás nezná, naopak. Vše, co jsem měla možnost vidět já, vám přiblíží fotografie, které jsem při návštěvě ambulance pořídila.

I přesto všechno jsem se však musela paní doktorky zeptat na pár otázek:

Z čeho jste vycházela při tvorbě interiéru Vaší ambulance a co pro Vás bylo důležité?

Prostor a prostředí, ve kterém se pohybují a trávím v něm spousty hodin, je pro mě určitě důležitý. V ambulance se však snažím hlavně o to, aby se u mě pacientky cítily dobře a přijemně. Vše, o co se ve své ambulance snažím, dělám v první řadě pro své klientky. Prostředí by mělo navozovat celkovou pohodu. Něco, jako když jdete s kamarádkou na kafe, možná i něco víc.

Některé pacientky mě navštěvují spoustu let, někdy si připadám, že jsem s nimi příbuzná. Důležité pro mě je mít dobrý pocit z odvedené práce a k tomu samozřejmě přispívá i prostředí, v němž pracuji a které působí na mé pacientky. Měly by se cítit v mé ambulance vítanými hosty, a o to se snažím.



EURO DESIGN

New EU Magazine of Medicine 2/2008

81

Myslíte si, že prostředí může zlepšit komunikaci s klientkou?

Určitě ano. Myslím si, že je velmi důležité, aby se klientka u nás cítila především uvolněně. Pro mě je zásadní, aby komunikace s pacientkou byla co nejvíce otevřená. Otevřená komunikace ze strany pacientky může často pomoci při odhalení a řešení problémů, se kterými žena přichází. Snažíme se o to, aby u nás pacientka neměla pocit anonymity.

Co je důležité pro Vaši ambulanci a co by v ní nemělo chybět?

Nikdy se z ní nesmí vytratit duch ambulance. Jednou jsem navštívila ordinaci svého kolegy, která připomínala spíše kancelář. Nejen nábytkem, ale i barvami. Zcela se z ní vytratily nejen barvy, ale i atmosféra. Přestože jsou barvy pro mě a pro moji ordinaci důležité, nikdy nesmí zastínit osobu lékaře. Zároveň samozřejmě musíme dodržovat hygienické předpisy, které jsou poměrně přísné. Snažíme se myslit i na to, že s našimi klientkami k nám často přicházejí i jejich děti. Proto se snažím i o veselé barvy a proto mezi doplňky ordinace patří i barevné, většinou dřevěné hračky pro ty nejmenší.



Všimla jsem si, že Vaše péče o pacientku není pouze jednostranná, ale že se snažíte poskytnout ženám i něco navíc.

Přesně tak. Naším cílem bylo od začátku vybudovat něco jako „Dům pro ženy“. Postupem času se nám podařilo vytvořit relaxační zázemí – bazén s malou tělocvičnou,

kde pravidelně probíhají různé doplňkové aktivity pro ženy, například plavání pro těhotné a pro matky s dětmi, relaxační cvičení pro ženy a podobně. Ženy u nás mohou najít i obchůdek s oblečením pro nastávající maminky.

Co byste udělala s částkou třeba 100 000 korun, kterou by Vám někdo daroval a jeho podmínska by byla, že částku je třeba investovat přímo do ambulance?

S největší pravděpodobností bych ji investovala do přístrojového vybavení. Jak už jsem jednou zmínila, interiér (zařízení, barvy, doplňky) je jistě důležitý, avšak nikdy nesmíme zapomenout, že se jedná především o lékařské pracoviště, které by mělo být samozřejmě na co nejvyšší odborné úrovni. A to je přesně to, co si přejeme – aby k nám pacientky chodily nejen proto, že se u nás dobré cítí, ale také proto, že zde mají profesionální odborné zázemí.

Jana Dosoudilová