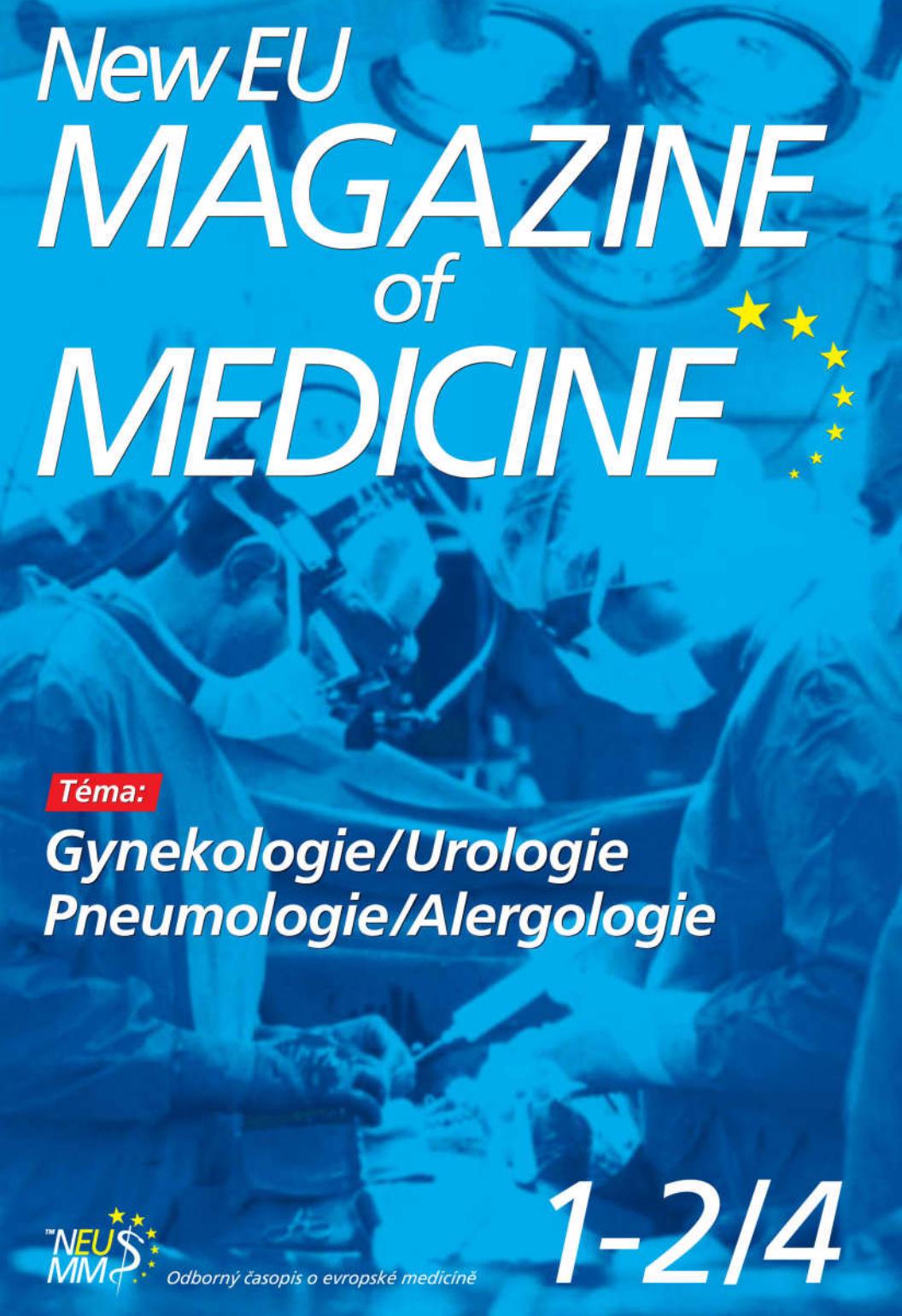


New EU  
**MAGAZINE**  
of  
**MEDICINE**



čtvrtletník • ročník 2 • 1-2/4 • 2007

Téma:

**Gynekologie/Urologie**  
**Pneumologie/Alergologie**



Odborný časopis o evropské medicíně

**1-2/4**



Aktivní edukační programy pro farmaceutické firmy

[Www.ActiMed.cz](http://Www.ActiMed.cz)

**Šéfredaktor:** MUDr. Juraj Minárik  
**Grafická úprava:** HLAVEŠ – reklama – DTP – tisk,  
**Sazba:** Kateřina Nováková  
**E-mail redakce:** redakce@neumm.cz  
**Objednávky inzerce:** inzerce@neumm.cz  
**Webové stránky:** www.neumm.cz  
**Zkratka pro citace:** NEUMM  
**Toto číslo vychází:** 25. 6. 2007

**Excerpt from Bibliografia Medica Čechoslovaca**

**Vydavatel:** Medical Press s.r.o.  
**Adresa redakce:** Medical Press, s.r.o., NEUMM  
V zápolí 1262/28  
141 00 Praha 4  
Boženy Němcové 1881/5  
120 00 Praha 2  
Tel.: 224 240 832  
Fax: 224 240 833

**ISSN:**  
1802-1298, MK ČR: E 15522

**Distribuce:**  
Casus Direct Mail a.s., Žilinská 5, 141 00, Praha 41

**Redakční rada**

**Předseda** as. MUDr. Martina Olejárová, CSc.  
**Členové** Prof. MUDr. Vladimír Bartoš, DrSc.  
RNDr. Milada Dobrášová, DrSc.  
Prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc.  
Prof. RNDr. Ing. Stanislav Řoubal, CSc.  
Prof. MUDr. Jaromír Hradec, CSc.  
Prof. MUDr. Peter Krištůfek, CSc.  
Prof. MUDr. Jan Kvásníčka, DrSc.  
Prof. MUDr. Alois Martan, DrSc.  
PharmDr. Ján Mazag  
MUDr. Eva Medová  
Prof. MUDr. Václav Monhart, CSc.  
Prof. MUDr. Ján Murin, CSc.  
Prof. MUDr. Jiří Neuwirth, CSc.  
Doc. MUDr. Karel Něměček, CSc.  
Prof. MUDr. Igor Riečanský, CSc.  
Prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.  
Prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc.  
Doc. MUDr. Marek Trněný, CSc.  
Prof. MUDr. Jiří Vitovec, CSc.  
Prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc. jun.

**Poradní sbor** MUDr. Miloš Bareš  
Doc. RNDr. Petr Kleméra, CSc.  
MUDr. Richard Kobza  
MUDr. Sylva Kobzová  
MUDr. Astrid Matějková  
MUDr. Ivo Minárik  
MUDr. Aleš Omáčka  
MUDr. Petr Smejkal

## Editorial



**Vážení čtenáři,**

tento nedávno jsem podruhé navštívil vynikající divadelní představení s excelujícím Jaromírem Duškem „Čtyři dohody“ ([www.lavka.cz](http://www.lavka.cz)) a byl jsem znova doslova unesen do světa toltecckého mudrosloví, jež má co říci všem, kteří by chtěli trochu více pochopit sebe a svět kolem a usilují celým svým snažením konečně naleznout ŠTĚSTÍ. Scénárista, režisér a hlavní protagonistu večera v jedné osobě - Jaroslav Dušek - nabízí nádhernou formou zpracované čtyři základní principy, kterých dodržování má vést k nalezení životní pohody:

1. Nehřeňte slovem!
2. Neberte si nic osobně!
3. Nevytvárejte si žádné domněnky (ani předsudky)!
4. Dělejte vše jak umíte nejlépe! Ale ne lépe!

Co nového se však v poslední době odehrálo na poli terapie některých gynekologických a urologických nemocí? Přehledné zamýšlení s popisem nové operační techniky lečby ženské inkontinence najdete v prvním příspěvku profesora Aloise Martana, DrSc., přednosti Gynekologicko-porodnické kliniky 1. LF UK a VFN v Praze.

Jak se vyvíjel trh vybraných urologických preparátů v ČR? Toto téma diskutuje ředitel české a slovenské pobočky IMS Health PharmDr. Radek Procházka, MBA. IMS Health je celosvětově působící společnost zabývající se monitorováním prodeje léčivých přípravků, jejich analýzou a predikcí dalšího vývoje. Sběr a zpracování těchto informací vyžaduje velmi sofistikovaný systém obsluhovaný týmem vysoce kvalifikovaných odborníků. Data a analýzy o vývoji prodeje přípravků si ve většině případů kupují farmaceutické firmy, aby bych schopny zhodnotit úspěšnost svého působení na trhu ve srovnání s konkurencí. Dostávají se nám proto do rukou informace, které nejsou běžně volně dostupné a chtěl bych tímto týmu Dr. Procházky ještě jednou poděkovat, že se o ně s námi podělil a přidal i svůj pohled a komentář k témtu „suchým“ čísly.

„Doktor Nonstop. Volejte 1231!“ Ozývalo se z na mě z rádia po několik týdnů. Kdo to však je ten dr. Nonstop? Jakým způsobem zapadá tato aktivita do našeho zdravotního systému? Z čeho se finančuje a jakým způsobem komunikuje s ošetřujícím praktickým lékařem či jiným specialistou? Odpovědi najdete v interview s předsedou představenstva Doktor Nonstop MUDr. Rudolfem Fogarem, CSc.

**Juraj Minárik, šéfredaktor**



7 Euro terapie

Prof. MUDr. ALOIS MARTAN, DrSc.:

**Novinky v operační a konzervativní léčbě inkontinence moči u žen**

14 Euro terapie

Doc. MUDr. ZDENĚK HOLUB, CSc.:

**Teoretické a praktické aspekty léčby pánevní endometriózy Lucrinem Depot**

17 Euro terapie

prim. MUDr. ROMAN CHMEL:

**Vaginální estrogeny v prevenci a léčbě symptomů postmenopauzální urogenitální atrofie**

21 Euro výzkum

MUDr. LUDĚK PELIKÁN

MUDr. ZUZANA VANČÍKOVÁ, CSc.:

**Léčba astmatu – ověřené molekuly v nové podobě na scéně v naší republice, jediný inhalační steroid oficiálně povolený pro kojence od 12 měsíců!**

24 Euro výzkum

MUDr. JIŘÍ SLÍVA:

**Lokální farmakokinetika inhalačních kortikosteroidů**

28 Euro medikamenty

doc. MUDr. MIROSLAV HANUŠ, CSc.:

**Androgenní suplementace při hypogonadismu**

30 Euro medikamenty

MUDr. JIŘÍ SLÍVA

MUDr. JURAJ MINÁRIK:

**Darifenacin – Selektivní antagonist muskarinových  $M_3$  receptorů v léčbě hyperaktivního močového měchýře (overactive bladder, OAB)**

36 Euro farmakoeconomika

RNDr. HYNEK VALERIÁN, CSc.

PharmDr. RADEK PROCHÁZKA, MBA:

**Vývoj některých skupin léků v oblasti gynekologie a urologie**

41 Euro interview

Clánek redakce:

**Rozhovor s Dr. Foglarem (Doktor Non-stop)**

44 Euro pohled za oceán

MUDr. Petr Smejkal:

**Americké zkušenosti českého lékaře II**

The logo features the letters 'NEU\$ MM' in a stylized font with three stars above the 'U'. Below the letters is the website address 'www.neumm.cz'.

**Novinky v operační a konzervativní léčbě inkontinence moči u žen**

Symptom inkontinence moči je definován jako stížnost na jakýkoli vůli neovládatelný únik moči. Odhaduje se, že přibližně 30 % žen udává občasný únik moči. Hyperaktivní močový měchýř (overactive bladder – OAB) je podle Mezinárodní společnosti pro kontinenci (ICS) definován jako soubor příznaků dysfunkce dolních močových cest. Pro diagnózu OAB není přítomnost inkontinence moči nutná, přibližně dvě třetiny žen s OAB inkontinenční netrpí. V běžné populaci ve věku nad 40 let dosahuje prevalence OAB 12–22 %. Prevalence se zvyšuje s věkem, přičemž u osob nad 75 let se pohybuje v rozmezí 31–42 %. V roce 1996, Ulmsten a kol. začal s minimálně invazivní páskovou operací TVTN, v roce 2001 Delorme zafázil do páskových operací novou metodu – TOT, později byla popsána operační technika vedení jehly "zevnitř-ven" (TVT-O) a nejnovější operační metoda TTV S (tahuprostá poševní pásek – bezpečná metoda) ...

Prof. MUDr. Alois Martan, DrSc.

**Teoretické a praktické aspekty léčby pánevní endometriózy Lucrinem Depot**

Endometrióza je charakterizována výskytem tkání podobného endometriu mimo dutinu děložní-nejčastěji na peritoneu a vaječnicích a je spojena s chronickou pánevni bolestí, při styku a neplodnosti. Endometrióza přináší problémy jak gynekologům, tak jejich pacientkám. Pro gynekologa je léčebný postup při endometrióze problematický vzhledem k vysokému výskytu a nesmírně obtížné kontrole dostupnými diagnostickými prostředky. Podstatou hormonální léčby je přímé ovlivnění endometroidních lézí nebo nepřímá inhibice proliferace endometria pomocí deprivace estrogenů. V řadě studií byla prokázána vysoká účinnost depotní formy leuprorelin acetátu, který pro svůj adverzní hypoestrogenní účinek bývá lépe tolerován než androgeni, anabolický efekt danazolu. Medikamentózní pooperační léčba závažných forem pánevní endometriózy pomocí Lucrinu Depot se na základě předběžných výsledků malé pilotní studie jeví jako léčbou účinnou a bezpečnou ...

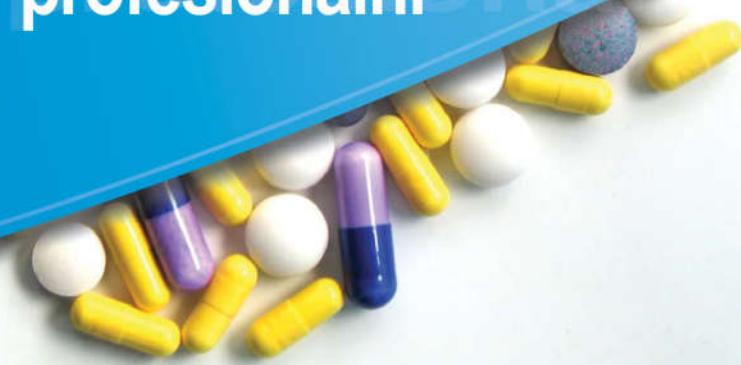
Doc. MUDr. Zdeněk Holub, CSc.

**Vaginální estrogeny v prevenci a léčbě symptomů postmenopauzální urogenitální atrofie**

Velmi častým následkem nedostatku ovarálních estrogenů v období postmenopauzy je i komplex urogynekologických problémů – symptomy urogenitální atrofie, urgentní a stresová močová inkontinence a infekce dolních močových cest. Tyto potíže vedou ke snížení kvality života velkého množství žen v postmenopauze. Například klinicky významnou poševní suchotí trpí asi 50 % žen, které jsou jen tři roky po přechodu.

Kauzální cestu úpravy uvedených důsledků absence estrogenů po přechodu představují substituční léčba. Pro ženy trpící příznaky urogenitální atrofie, jsou již delší dobu v postmenopauze a odmítají děložní krvácení a riziko podávání systémových estrogenů, je výhodná lokální aplikace tablet, čípků nebo krémů s estrogeny přímo do pochvy. Po několikadenní terapii vaginálními estrogeny nastává u převážné většiny uživatelů poměrně rychlá úleva od suchotě, pálení a svědění pochvy a zvětšuje se množství ke zvlhčení potěbného vaginálního sekretu ...

prim. MUDr. Roman Chmel.

→ **dynamická**→ **spolehlivá**→ **profesionální**

**AXONIA**  
PHARMA

**Outsourcing léčivých přípravků**

[www.axonia.cz](http://www.axonia.cz)



[www.neumm.cz](http://www.neumm.cz)

## Léčba astmatu – ověřené molekuly v nové podobě na scéně v naší republice, jediný inhalační steroid oficiálně povolený pro kojence od 12 měsíců!

První projevy astmatu často pozorujeme již v nejmladších věkových skupinách a nejsou vzhledem k tomu i v kojeneckém či batolecím věku. V 80 % případů začíná astma ve věku do 5 let. Ve věku do 3 let je však hvízdavý dech a kaše obvyklý i u dětí, které astmu nemají. Výběr inhalačních steroidů pro pacienty v kojeneckém a batolecím věku je stále velmi omezený. Dosud byl jediným preparátem na našem trhu povoleným od 2 let beclometason (Ecobec), pro mladší pacienty je k dispozici inhalační steroid oficiálně povolený už od 1 roku věku – Flixotide. Fluticasone ve formě spraye tak výrazně rozšiřuje možnosti léčby astmatu zejména malých dětí a zajišťuje i možnost plynulého přechodu na kombinace se steroidy – sifatimili láky – salmeterolem. Flixotide v inhalátoru diskus umožňuje také navýšení dávky pro pacienty vyžadující výšší dávky steroidů při kombinované léčbě ...

MUDr. Luděk Pelikán, MUDr. Zuzana Vančíková, CSc.

## Lokální farmakokinetika inhalačních kortikosteroidů

Glukokortikoidy jsou známé svým protizánětlivým a imunosupresivním účinkem. Jsou tak schopny inhibovat transkripcii zářetlivých cytotokinů či naopak stimulovat syntézu protizánětlivých proteinů.

Plicní biologická dostupnost, tedy množství absorbované látky do krevního oběhu přes stěnu plicních alveol, je nejvyšší pro flunisolid – 39 %, následovaný budesonidem – 28 %, triamcinolonem – 22 % a nakonec i propionatem fluticasonom – 16 %.

Fluticasone je distribuován převážně v centrálních oblastech plic, a to až 3–4 násobně oproti periferii, kde je naopak jeho koncentrace přibližně 10x vyšší než v periferní krvi. Tato poměrně vysoká schopnost retence v plicích s minimálním přesnudem do krevního řečiště je pravděpodobně zodpovědná za výrazný lokální protizánětlivý účinek. Toto pozorování tak úzce koreluje i se zjištěnou plníčkou biologickou dostupností podaných kortikosteroidů ...

MUDr. Jiří Sliva

## Androgenní suplementace při hypogonadismu

Prakticky jediným perorálním lékem, používaným při léčbě primárního nebo sekundárního hypogonadismu, je testosteronu-

dekanoát, který je na trhu dostupný již více než 20 let. Hypogonadismus pozdního nástupu (LOH) stárnoucích mužů je jednou z nejčastějších indikací léčby v urologické ambulantní péči. Nyní přichází na nás trh nová forma Undesterton (pod stejným názvem), u níž byl na místo kyselinu olejovou použit jako solvent ricinový olej a propylenglykolmonolaurát. Tím bylo dosaženo stability preparátu za pokojových podmínek a odstraněna nutnost skladování léku v chladničce ...

doc. MUDr. Miroslav Hanuš, CSc.

## Darifenacin – Selektivní antagonist muskarinových M3 receptorů v léčbě hyperaktivního močového měchýře (overactive bladder, OAB)

Darifenacin (EMSELEX® 7,5 mg a EMSELEX® 15 mg) je moderním výsokoselektivním blokátorem muskarinových M3 receptorů podávaným jednou denně. Je srovnateльně účinný jako neselektivní anticholinergní preparáty, vzhledem k své uroselektivitě však vyvolává méně vedlejších účinků spojených s blokádou jiných subtypů muskarinových receptorů. Je proto vhodnou léčbou hyperaktivního močového měchýře a smitené inkontinence především u starších lidí a pacientů s vyskytem či zvýšeným rizikem výskytu nežádoucích anticholinergních účinků ...

MUDr. Jiří Sliva, MUDr. Juraj Minárik

## Vývoj některých skupin léků v oblasti gynekologie a urologie

Rok 2006 znamenal pro celý farmaceutický trh stagnaci. Po několika letech růstu českého farmaceutického trhu jsme v roce 2006 – viděno očima IMS – zaznamenali významnou změnu: Poté, co se v posledním čtvrtletí roku 2005 snížilo tempo meziročního růstu velikosti trhu na jednočiferné hodnoty, pokračoval trh v roce 2006 v útlumu, který v závěru loňského roku vyústil v pokles trhu meziročně o 0,5 % v korunovém vyjádření i měřeno v cenách výrobčů. Přestože pokles prodejů za rok 2006 v počtu balení byl ještě výraznější, přibližně -4,1% meziročně, prodeje v definovaných denních dávkách zaznamenaly mírný růst o 1,3 %. Největší skupinou léků v rámci urologie tvoří léky na benigní hyperplazi prostaty. Vstup generických přípravků zaznamenal, po více než 20% meziročních nárůstech v letech 2003 a 2004 výrazně zpomalení (+6 % v roce 2005 resp. +1 % v roce 2006) ...

Hynek Valerián, Radek Procházka

# Novinky v operační a konzervativní léčbě inkontinence moči u žen

Prof. MUDr. Alois Martan, DrSc.

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

NEUMM 2007; 1: 7–13

## Úvod

Symptom inkontinence moči je definován jako stížnost na jakýkoli vůli neovládatelný únik moči. Odhaduje se, že přibližně 30 % žen udává občasný únik moči. Hyperaktivní močový měchýř (overactive bladder – OAB) je podle Mezinárodní společnosti pro kontinenci (ICS) definován jako soubor příznaků dysfunkce dolních močových cest [2]. Ten-to soubor příznaků zahrnuje urgenci jako primární symptom OAB, spojenou s inkontinencí nebo bez ní, a obvykle rovněž s častým močením a nykturii. Mezinárodní společnost pro kontinenci definovala čtyři základní příznaky hyperaktivního močového měchýře:

- 1) nučení na močení (urgence) – náhlý a nutkavý pocit nutnosti vymočit se, který je obtížně oddálit
- 2) inkontinence – jakýkoli nedobrovorný únik moči
- 3) časté močení (frekvence) – příliš časté močení během dne (typicky ≥8 mikcí během dne)
- 4) nykturie – probouzení se jednou a vícekrát za noc kvůli nučení na močení

Urgence je základní příznak OAB, dostavuje se náhle a nutí pacientku k velmi rychlému vymočení, aby nedošlo k úniku moči. Pokud je pacientka kontinenty, hovoříme o tzv. "suchém hyperaktivním močovém měchýři", je-li však těž inkontinentní, používáme termín „mokré hyperaktivní močový měchýř“. Pro diagnózu OAB není přítomnost inkontinence moči nutná, neboť přibližně dvě třetiny žen s OAB inkontinenční netrpí [9].

Tento syndrom má značně negativní dopad na kvalitu života pacientek a může jej zcela změnit. Urgence jako hlavní symptom zhoršuje kvalitu života pacientky nejvíce, může ji zastihnut v různých situacích v práci, doma, ve společnosti nebo při sportu. Proto se pacientka často na tuto situaci připravuje, v práci či v neznámém prostředí nejdříve mapuje toalety, též se snaží nepřijemným situacím vyhnout tím, že omezuje návštěvy divadel, kin a společenských akcí. Obvykle pak močí preventivně, a pokud je OAB provázen i únikem moči, často mění prádlo, nosí preventivní vložky a na možný únik neustále myslí. Tím se stav ještě zhorší a pacientka trpí i psychicky, k problémům se přidává pocit studu, strachu, méněcennosti, což nakonec může vyústit v depresi. Tyto pocity někdy způsobí, že pacientky opouští zaměstnání a vzdávají se i dalších mimopracovních aktivit. V běžné populaci ve věku nad 40 let dosahuje prevalence OAB 12–22 %. Prevalence se zvyšuje s věkem, přičemž u osob nad 75 let se pohybuje v rozmezí 31–42 % [22].

Urodynamická stresová inkontinence (USI) je definována jako nechrtěný únik moči při zvýšení intraabdominálního tlaku za nepřítomnosti detrusorových kontrakcí. Tento typ inkontinence moči může zlepšit a napravit hlavně řada operačních metod, které indikujeme po kompletním urogynekologickém vyšetření na jehož základě indikujeme jaký typ operace bude proveden, což však záleží též na celkovém fyzickém a psychickém stavu pacientek. V poslední době jsou nejčastěji prováděny minimálně invazivní operace, které řeší USI podporou uretry polypropyleneovou páskou. V roce 1995 Ulmsten a kol. [27] začal s minimálně invazivní páskovou operací TTVT (the tension – free vaginal tape; tahuprostá poševní pásek) [19, 28]. V roce 2001 Delorme zařadil do páskových operací novou metodu – TOT (the tension – free obturator tape), kdy jsou ramena suburetrální pásky vedena kolem dolních ramen stydélek kostí [7]. Tato operační technika snižuje hlavně peroperační riziko perforace močového měchýře a poškození střev či velkých cév. Retence moči po této operaci je méně častá. Léčebný efekt obou těchto metod byl obdobný, přibližně 90–95 % [21]. Později byla popsána operační technika vedení jehly „zvenuti-ven“ (TVT-O) na rozdíl od původního vedení jehel „zvenku-dovnitř“. Tuto novou operační techniku uvedli do praxe De Leval [6]. Přesto i u transobturatorového vedení pásky jsme se mohli výjimečně setkat s některými nepřijemnými komplikacemi, jako je například bolestivost v mistě vedení pásky, hlavně pak v mistě úponu adduktorů, infekce v kožní incisi či s krvácením a vytvořením nejčastěji vulvárního hematomu [8, 25]. Předejí těmto komplikacím by měla nová operační metoda TTV-S (tahuprostá poševní pásek – bezpečná metoda) [Obr.1, 2, 3]. Obr. 1, 2, 3 jsou publikovány se souhlasem divize Gynecare společnosti Johnson & Johnson.

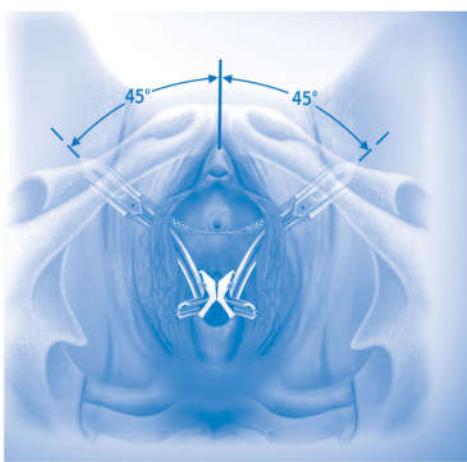
Obr. 1: Páska a zavaděč



Obr. 2: Umístění pásky při operační metodě TTV S v pozici „Hammock“



Obr. 3: Umístění pásky při operační metodě TTV S v pozici „U“



### Doporučení k provádění základních a specializovaných vyšetření

Z posledních jednání výboru Urogynekologické sekce a společnosti a z řady dalších doporučení, včetně doporučení z jednání mezinárodního OAB Clinical Practice Forum vyplývá, že diagnostiku OAB můžeme rozdělit na základní a specializovanou. Základní provádí lékař prvého kontaktu (gynekolog či urolog a v některých zemích i praktický lékař). Specializovaná diagnostika se pak provádí ve speciálních urogynekologických ambulancích s kompletním přístrojovým vybavením vyškoleným specialistou.

### Základní diagnostické postupy

Zahrnují anamnézu, vedení mikčiných karet či mikčiných deníků, dále pak vyplnění dotazníků, které hodnotí kvalitu života pacientky, např. Bristol Female Lower Urinary Tract Symptoms Questionnaire (BFLUTSQ) nebo jiné, které jsou mezinárodně uznávané. Dále se standardně provádí analýza moči a klinické vyšetření. Klinické vyšetření zahrnuje palpací močového měchýře a v ordinaci gynekologa základní gynekologické vyšetření k vyloučení gravidity, pánevních tumorů a při vyšetření v zrcadlech posouzení možných atrofických změn stěn poševných a event. posouzení a přeléčení možného výtoku, zhodnocení typu a stupně sestupu stěn poševných a dělohy. Lékař musí též orientačně vyšetřit perineální čítí, event. vyšetřit bulbokavernozní reflex k posouzení tzv. dolního reflexního oblouku. Ke klinickému vyšetření lze připojit jednoduché testy, jako test Marshalův, Froewisův, Q-tip test a některé další. Metody označené jako základní má provádět každý lékař prvého kontaktu – gynekolog, což dle zahraničních zkušeností stačí k zahájení terapie OAB. V současné době je zaváděn do praxe dotazník (©European OAB Faculty 2004), který pomůže vyhodnotit stupeň obtíží pacientky a lékaři prvého kontaktu pomůže při rozhodování zda léčbu OAB zahájit (Tab.1). Po 2 měsících neúspěšné léčby je však třeba pacientku odeslat ke specialistovi a u něj přistoupit k diagnostice specializované.

### Specializovaná diagnostika

Specializovaná diagnostika je prováděna specialistou s výhledově subspecializační způsobilostí (dosud absolvent odborných školení, kurzů, člen Urogynekologické společnosti a sekce, který se pravidelně vzdělává a účastní se společných setkání urogynekologů). K specializované diagnostice řadíme další vyšetření – ultrazvukové, které nahrazuje uretrocystografii. Dále pak u komplikovaných případů, např. u reoperací, je vhodné provést i magnetickou rezonanci, i když toto vyšetření je poměrně finančně náročné. Důležité je i vyšetření cystoskopické a uretroscopické. Kalibrace uretry pomůže určit infravezikální obstrukci. Skríninovou metodou suspektních nálezů a malignit je urocytologie. Urodynamicální diagnostika zahrnuje plnici cystometrii, profilometrii a uroflowmetrii. Uroflowmetrii je možné kombinovat s elektromyografií k vyloučení funkčních obstrukčních uropatií. K uroflowmetrii patří stanovení postmikčního rezidua. Cystometrie a uroflowmetrie v kombinaci s elektromyografií mohou být doplněny zobrazovacími metodami – ultrazvukem či rentgenovým vyšetřením při videourodynamickém vyšetření, které spojí poznatky funkční a morfoložické. Interdisciplinární spolupráce s urologem, internistou, nefrologem, neurologem, geriatrem a s dalšími odborníky je nutná u závažných a komplikovaných případů.

### Medikamentózní léčba stresové inkontinence moči (SI)

Při léčbě stresového typu inkontinence moči se medikamentózní léčba výrazně neplatí, hlavně pak u pacientek, kde je tento typ inkontinence moči provázen výrazným

Tab. 1: OAB dotazník (@European OAB Fakulty 2004)

Prosím, napište do čtverečků u otázek odpovídající číslo dle následující stupnice: ne = 0, jen trochu = 1, docela ano = 2, ano velmi = 3

PŘÍZNAKY	OBTÍŽE
<input type="checkbox"/> ← Je těžké zadržet moč, když se objeví nutkání na močení?	
+ Jak hodně vám to vadí?	→ ↗
<input type="checkbox"/> ← Máte pocit, že musíte chodit během dne častěji na toaletu?	+
+ Jak hodně vám to vadí?	→ ↗
<input type="checkbox"/> ← Musíte v noci vstávat z důvodu potřeby močit?	+
+ Jak hodně vám to vadí?	→ ↗
<input type="checkbox"/> ← Unikne vám někdy moč?	+
Jak hodně vám to vadí?	→ ↗
= Sečtěte nyní čísla ve sloupcích a součet z každého sloupce napiště do rámečků pod sloupcem	=
Součet - příznaků	Součet - obtíží

SOUČET PŘÍZNAKŮ	Tento součet příznaků znamená:	Tento součet obtíží znamená:	SOUČET OBTÍŽÍ
0	Nemáte obtíže s močením	Močové proplýmy vás neobtěžují	0
1–3	Vaše příznaky jsou mírné	Vaše příznaky vás obtěžují mírně	1–3
4–6	Vaše příznaky jsou střední	Vaše příznaky vás obtěžují středně	4–6
7–9	Máte výrazné obtíže	Vaše příznaky vás výrazně obtěžují	7–9
10–12	Máte velmi výrazné obtíže	Vaše příznaky jsou pro vás hlavním a závažným problémem	10–12
Je-li vás součet příznaků více než 4, měla byste vyhledat pomoc	Je-li vás součet obtíží více než jedna lze očekávat přínos z vyhledání pomoci		

cestupem stěn poševních a dělohy či nadměrnou pohyblivostí uretrovezikálního spojení.

Dříve někdy doporučované podávání  $\alpha$ -adrenergních agonistů, kterých bylo použito s proměnlivým účinkem k léčbě SI, často provázely nežádoucí účinky, např. tachykardie a hypertenze [29].

- **$\alpha$ -adrenergní agonisté** – v léčbě SI byly z  $\alpha$ -adrenergních agonistů použity efedrin, fenylopropanolamin (PPA), midodrin a methoxamin. Tato látky vyvolávají řadu nežádoucích účinků, např. bolesti hlavy, třes, poruchy spánku, bušení srdce a další. Vzhledem k možné přítomnosti závažných nežádoucích účinků bylo doporučeno efedrin a PPA ke zvýšení intraretrálního tlaku nepodávat. Na rozdíl od nich midodrin a methoxamin působí selektivně na  $\alpha_1$ -receptory. Methoxamin ve vysším dávce způsobuje signifikantní zvýšení systolického tlaku a snížení srdeční frekvence.

- **Tricyklická antidepressiva** (např. imipramin) snižují kontraktilitu močového měchýře a zvyšují výtokový odpór v uretře. Mechanismus tohoto působení není dosud zcela jasný. Jedna z teorií vysvětluje mechanismus působení tricyklických antidepressiv na uretru inhi-

bicí zpětného vstřebávání noradrenalinu v zakončení adrenergních nervů v uretře. To může být příčinou zvýšeného kontrakčního efektu noradrenalinu na hladkou svalovinu uretry. Důvodem, proč nejsou tricyklická antidepressiva široce užívány k léčbě SI, je častý nežádoucí účinek tohoto léku. Jde nejčastěji o třes, posturální hypotenzi, arytmii, únavu a další.

### Nové možnosti v medikamentózní léčbě SI

V současné době byl v zahraničí zaveden do léčby SI nový přípravek – **Duloxetin** (YENTREVE), který se na rozdíl od periferně působících farmak uplatňuje centrálně jako inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (5-HT) a noradrenalinu (NA) [26]. Mimo léčbu SI je podáván též v terapii depresí. Účinnost duloxetinu v léčbě SI je vysvětlována jeho inhibicí zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu presynapticky na neuronu v centrálním nervovém systému (sakrální mícha), čímž nastává zvýšení hladin serotoninu a noradrenalinu v synaptické štěrbině, což vede u žen ke zvýšení trvalého tonu svěrače a k jeho silnějším kontraktům v průběhu

zadržování moči. NA ani 5-HT nemají přímý efekt na motorické neurony, jen napomáhají účinku neurotransmitteru glutamátu, který může přímo aktivovat motorické neurony a uplatňuje se při plnici fázi močového měchýře. Naopak při naplnění močového měchýře ve fázi vyprazdňování jsou motorické neurony inhibovány, což je důsledkem nepřítomnosti glutamátu, který je pro jejich aktivaci bezpodmínečně nutný. Ve srovnání se situací před léčbou přibližně 80 % pacientek považovalo svůj stav po léčbě za zlepšený. Klinický přínos duloxetinu byl pozitivní i u pacientek, u nichž léčbě předcházely chirurgické zákroky. Nežádoucí účinky – bezpečnost duloxetinu byla hodnocena při podávání 40 mg 2x denně pacientkám s SI v placebem kontrolované studii. Nežádoucími účinky byly nejčastěji nauzea, suchot v ústech, únavu, nespavost a zácpa. Analýza údajů ukazuje, že nežádoucí účinky byly nejčastěji uváděny v prvním týdnu léčby. Většinou byly pouze mírné až středně závažné. Nauzea se vyskytla u 23 % pacientek užívajících duloxetin, suchot v ústech u 12 %, ostatní nežádoucí účinky byly méně časté.

### Novinky v chirurgické léčbě stresové inkontinence moči

Z tzv. páskových metod byla jako prvná užívána k chirurgické léčbě SI operační metoda TTV („ten-sion-free“, tzn. „tahusposta“ pásek). Při této operaci je protažena pásek pod uretrou a za symfyzou a ve stálé pozici je udržována tzv. „velcro“ efektem mezi živou tkání a syntetickým materiálem, dokud se nevloží. Vzhledem k tomu, že u této operace byly častěji zaznamenány různé komplikace, ať už malé či větší, přešla většina operátorů k jiné variantě této metody, kdy je pásek vedena kolem dolních ramen stydké kosti (TOT, TTV-O). Transobturátorové vedení pásky nezpůsobí tak často její nadměrné dotažení, a tím poruchy proudu moči. Perforace měchýře je zde vyjímkou a ani krvácení nebývá přítomno na rozdíl od operace TTV, kde z místa vpichu jehel je krvácení častější a bývá způsobeno porušením spojek mezi obturátorovými a epigastrickými cévami [19]. Operační výkon trvá v průměru jen 15 min, při srovnání s TTV, kdy průměrný čas operace je kolem 30 min. Tato operace může být prováděna na různých typy pásek, které mají různé vlastnosti a jsou i různě umístěny a vloženy [4]. U transobturátorového vedení pásky se můžeme výjimečně též setkat s některými nepřijemnými komplikacemi, jako je například bolestivost v místě vedení pásky, hlavně pak v místě úponu adduktorů, infekce v kožní incisi či s krvácením a vytvořením nejčastěji vulvárního hematomu [5, 21, 25]. Tento komplikací předchází nová operační metoda TTV S s páskou šíře 1,1 cm a délky 8 cm, přičemž konce pásky jsou v rozsahu 2 cm zavzty a pokryty vstřebatelnou vrstvou tvorenou VICRYLEM (Polyglactin 910) a PDS (poly-D-pioxanon) [20]. Tento materiál po svém umístění adheruje velmi rychle k okolí, čímž pásku fixuje v dané pozici, a není nutné ji vést za symfyzou či obturátorovým kanálem. Pásku můžeme umístit v pozici „U“ či „Hammock“, což nám umožní větší variabilitu a individualizaci léčby. Nová operační metoda snižuje riziko možných operačních a pooperačních komplikací při zachování úspěšnosti léčby (Obr. 2, Obr. 3). Důležitý je i materiál implantátu pro podporu uretry. Dnes dle principů Evidence Based Medicine je doporučován materiál – polypropylen,

dostatečně pružný a dle klasifikace Amida – typ 1, tzn. makroporovin a monofilamentní.

Při operační léčbě SI nelze stanovit jednotný konzervativní či operační léčebný postup, ale ke každé pacientce musíme přistupovat individuálně a vycházet z kompletního urogynekologického vyšetření a z celkového fyzičkého a psychického stavu pacientky.

### Léčba hyperaktivního močového měchýře (OAB)

Léčba OAB - urgentní symptomatiky, která je často provázena polakisírii, nykturii a event. i inkontinenční moči, je převážně konservativní. Nová medikamentozní léčba má vyšší úspěšnost a nižší procento nežádoucích účinků. Vzhledem k lepší informovanosti pacientek o možnostech léčby toho to onemocnění se procento léčených žen s touto symptomatikou neustále zvyšuje.

### Medikamentózní léčba

Nejúspěšnější při léčbě OAB je léčba medikamentózní. Léčebný efekt medikamentózní léčby OAB se pohybuje přibližně mezi 60–80 %. K inhibici kontraktility svalové buňky defrutoru mohou být použity blokátory muskarinových receptorů [11,15], blokátory vápníkových kanálů, inhibitory syntézy prostaglandinů, látky ovlivňující draslikový kanál (otevírači kaliových kanálů),  $\beta_2$  -sympatomimetika, látky působící intracelulární inhibici svalové kontraktility blokádou fosfodiesterázy a další. Léky s anticholinergním či s anticholinergickým spolu se spasmolytickým efektem jsou základní medikamentózní léčbou tohoto stavu, ačkoli účinnost těchto preparátů je limitována nedostatečným selektivním zaměřením na močový měchýř, což často způsobuje nepřijemné nežádoucí účinky (suchot v ústech, zácpa, mlhavé vidění, atd.). Cholinergní muskarinové receptory jsou tvøeny 5 subtypy receptorù (M1–M5). Močový měchýř obsahuje jak M2, tak i M 3 receptory. Receptor M3 hráje hlavní roli při kontraci močového měchýře a M2 receptor může hrát roli při kontraci močového měchýře při některých patologických stavech. Nově se zaměřuje pozornost nejen na přítomnost jednotlivých subtypů cholinergních muskarinových receptorù (M1–M5) v detrusoru, ale i na jejich přítomnost v urotelu a intersticiální tkáni, přičemž působení jednotlivých přípravkù může být různé na jednotlivé cévy s různým výsledným efektem na úspěšnost léčby. Receptorová selektivita je velmi důležitá pro maximální využití anticholinergického účinku při orgánové selektivitě a k vyloučení nežádoucích účinků léku. Nově se též některé preparáty kombinují, což vede k lepšímu léčebnému účinku při nižším výskytu nežádoucích účinků.

### Přehled nejčastěji používaných lékù v léčbě OAB s inkontinençí či bez inkontinence moči

#### a) Anticholinergika

Z dle užívaných lékù se často doporučuje k léčbě OAB kvarterní amin **trospium** (SPASMED) s menší liposolubilitou,

u které dominuje spazmolytický efekt. Pomalu se absorbuje, proto jej musíme podávat na lačno alespoň hodinu před jídlem [13,24]. Jídlo s vysokým obsahem tuku výrazně snižuje jeho absorci. Je kompetitivním antagonistou acetylcholinu na postsynaptických muskarinových receptorech, předešvím M1, M2 a M3, a působí tak relaxací hladkého svalstva detrusoru [13]. Výhodou je, že trospium jen minimálně přestupuje přes hematoencefalickou bariéru, a tím je omezeno riziko centrálních nežádoucích účinků včetně kognitivních funkcí. Jeho biologický poločas se pohybuje mezi 5–15 hod., přičemž maximální sérové hladiny se dosažou za 5–6 hodin u mladých zdravých dobrovolnic a přiblžně za 3,5 hodiny u starších zdravých dobrovolnic. Na metabolismu trospia se nepodílí cytochrom P450, vylučuje se v 80% v aktivní formě do moči a působí i lokálně inhibičně na močový měchýř. Lokální působení trospia může vysvětlit tím, že v urotelu je vysoká koncentrace muskarinových receptorů a jejich tlumení ovlivňuje aferentní senzorickou nervovou aktivitu a aktivitu hladké svaloviny močového měchýře. Doporučené dávkování je 15 mg 2x denně. Doprůčené dávkování je 5–10 mg 1x denně a výhodou tohoto preparátu je možné navýšení dávky, tzn. dávku 5 mg 1x denně můžeme navýšit na 10 mg 1x denně. Pokud se společně s lízátkem preparátem podávají i jiné silné inhibitory v cytochromovém komplexu CYP3A41, měla by se jeho maximální denní dávka omezit na 5 mg. Podávání solifenacelu je kontraindikováno u pacientek s retencí moči, závažným onemocněním GIT, při myasthenia gravis nebo u žen s glaukomem s úzkým úhlem. Z dalších studií vyplývá, že není nutno upravovat dávku přípravku vzhledem k věku pacientky a že léčba tímto přípravkem nezpůsobuje retenci moči. Při hodnocení léčby OAB solifenacinem řady studií prokazují, že je tento preparát vysoko účinný i dobré snásený, a bylo též prokázáno, že má signifikantně pozitivní vliv na většinu specifických parametrů kvality života.

Do této skupiny řadíme též **tolterodin** (DETRUSITOL, DETROL), který působí hlavně na receptory M2, M3 a M4 [1, 23]. Tento přípravek prokazuje u žen s OAB cíleně, výrazně a dlouhotrvající působení na močový měchýř a jen malé ovlivnění slinných žláz, či jiné nežádoucí účinky léku [17]. Tolterodin má osmkrát menší afinitu k muskarinovým receptorům v příušní žláze než oxybutinin [3]. Kompletně se absorbuje z trávícího ústrojí, poločas setrvání v oběhu je 2–3 hodiny. Je metabolizován v játrech na aktivní metabolit (DDO1), který má obdobné vlastnosti jako tolterodin. Tolterodin IR (immediate-release) se podává nejčastěji v dávce 2 mg 2x denně. Efekt léčby můžeme zaznamenat za 4 týdny a maximální efekt pak za 5–8 týdnů. Při srovnávacích studiích s oxybutininem byl hlavně zaznamenaný statisticky významně nižší výskyt pocitu suchosti v ústech. Ještě lepší efekt a rychlejší nástup účinku se dosáhl při léčbě tolterodinem ER s pozvolným uvolňováním účinné látky. Tolterodin ER má o 18% výšší účinnost než tolterodin IR (s okamžitým uvolňováním účinné látky). Výskyt nežádoucího příznaku – suchosti v ústech je u této formy léku nižší.

**Solifenacin** (VESICARE) – tento přípravek je kompetitivním antagonistou cholinergních receptorů M3 a M2 s výšší selektivní afinitou k močovému měchýři než k slinným žlázám. Je účinný při léčbě všech symptomů OAB s nižší incidenčí sucha v ústech [10, 14, 18]. Solifenacin se po perorálním podání dobré vstřebává (jeho biologická dostupnost je přibližně 90%). Maximální plazmatické koncentrace dosahuje za 3–8 hodin po podání a metabolizuje se převážně v játrech hlavně na cytochromovém komplexu CYP3A41. Přijímaná potrava nemá na farmakokinetiku tohoto přípravku po perorálním podání vliv. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není úprava dávkování nutná, stejně jako u pacientů s lehkou poruchou jaterních funkcí. Pacientky s těžkou poruchou renálních funkcí nebo středně

závažnou poruchou jaterních funkcí by neměly dostávat více než 5 mg jednou denně za přísné kontroly stavu pacientek. Studie STAR, která zahrnovala 1355 pacientek a byla prováděna v 17 zemích, prokazuje po léčbě solifenacinem u 74 % pacientek minimálně 50% snížení počtu episod inkontinence, přičemž též 59 % pacientek z celé skupiny bylo plně kontinentních [16]. Výjimečně se mohou z nežádoucích účinků vyskytnout dvojitý vidění, obstipace, event. sucho v ústech. Doporučené dávkování je 5–10 mg 1x denně a výhodou tohoto preparátu je možné navýšení dávky, tzn. dávku 5 mg 1x denně můžeme navýšit na 10 mg 1x denně. Pokud se společně s lízátkem preparátem podávají i jiné silné inhibitory v cytochromovém komplexu CYP3A41, měla by se jeho maximální denní dávka omezit na 5 mg. Podávání solifenacelu je kontraindikováno u pacientek s retencí moči, závažným onemocněním GIT, při myasthenia gravis nebo u žen s glaukomem s úzkým úhlem. Z dalších studií vyplývá, že není nutno upravovat dávku přípravku vzhledem k věku pacientky a že léčba tímto přípravkem nezpůsobuje retenci moči. Při hodnocení léčby OAB solifenacinem řady studií prokazují, že je tento preparát vysoko účinný i dobré snásený, a bylo též prokázáno, že má signifikantně pozitivní vliv na většinu specifických parametrů kvality života.

**Darifenacin** (EMSELEX) je vysoko selektivní antagonistu M3 receptoru, který má k tomuto receptoru 5 krát výši afinitu než k receptoru M1. Nejčastějším nežádoucím účinkem tohoto preparátu je sucho v ústech a obstipace. Doporučené dávkování je 7,5–15 mg 1x denně [12].

Další přípravek, který je nyní ve fázi klinického zkoušení a je řazen do skupiny anticholinergik, je **fesoterodin**.

### b) Léky se smíšeným účinkem (spasmolytickým a parasympatolytickým)

K léčbě je již řadu let též užíván **oxybutinin** (UROXAL), nejčastěji v dávce 5 mg 2x denně p.o. Tento přípravek má poměrně dobrý léčebný efekt, ale nepůsobí selektivně na močový měchýř, a proto pacientky trpí při jeho užívání často nežádoucími účinky tohoto léku, což jsou nejčastěji: suchost v ústech, obstipace, poruchy vidění a úvana. Nová výhodná leková forma ER (extended-release) oxybutinu (DITROPAN XL) zaručuje 24hodinovou účinnost v jedné denní dávce (5, 10, 15 mg 1x denně p.o.). Obdobné výsledky s léčbou OAB jsou referovány i při léčbě transdermální formou (TD) oxybutinu (OXYTROL). Nevýhodou této formy je poměrně častá kožní nesnášenlivost až u 14 % pacientek. Bohužel tyto formy nejsou v ČR k dispozici.

**Propiverin** (MICTONORM, MICTONETTEN) je další látka, která působí jako parasympatolykum a blokátor kalciového kanálu. Doporučené dávkování je 15 mg 2x denně p.o. Má však též řadu nežádoucích účinků, které vyplývají z jeho anticholinergního působení. Sucho v ústech se ve studii vyskytovalo u 37 % vyšetřovaných žen oproti 8 % u skupiny žen, která užívala placebo.

### c) Tricyklická antidepresiva

**Imipramin** (MELIPRAMIN) se podává ve zvyšujících se dávkách. Nejčastěji začínáme dávkou 25 mg na noc a dávkou

vání se zvyšuje do dosažení efektu či výskytu vedlejších účinků. Nejčastěji se podává 25 mg 2–3x denně. Mohou se též objevit nežádoucí účinky léku jako například únava, slabost, ortostatická hypotenze, arytmie a další, které vyplývají hlavně z anticholinergního působení. Působi anticholinergně a  $\alpha$ -adrenergně, což způsobuje relaxaci močového měchýře a stah urotránního sfinktu. Toto kombinované působení se uplatňuje hlavně při léčbě smíšeného typu inkontinence moči.

### d) Léky ovlivňující draslíkový kanál

Otevření draslíkových kanálů v membráně hladkých svalových buněk močového měchýře způsobuje pohyb K<sup>+</sup> z buňky ven, což vede k hyperpolarizaci, a tím k inhibici dráždivosti hladkého svalu. Tyto preparáty jsou zatím ve fázi klinického zkoušení.

### e) Botulinum toxin – A (BTA)

K léčbě OAB se též doporučuje hlavně u pacientek dříve neúspěšně medikamentozně léčených i botulinum toxin – A (BOTOX), který se aplikuje injekčně do stěny močového měchýře v celkové dávce 300 UI, přičemž z posledních studií vyplývá, že pro léčebný efekt není rozhodující, zda je aplikace provedena do 30 různých míst či jen do 10.

## Závěr

Při nasazení medikamentózní léčby OAB je nutné začít s menší dávkou a u event. postupně zvyšovat k dosažení léčebného efektu za pozorného sledování nepriznivých účinků léčby. Pokud se tyto objeví, je nutno zhodnotit, o jaký druh a stupeň problémů jde a zda je nutno léčbu ihned přerušit, či je možno po snížení dávky přípravku v léčebné pokračovat. Pokud je léčba bez efektu či se objeví výrazně nežádoucí účinky léku, které pacientce komplikují běžný život, pak je nutné změnit přípravek a opět vyhodnotit jeho léčebný efekt a nežádoucí účinky. Pro pacientky musí být medikamentózní léčba přínosem a musí zaznamenat významné změny při hodnocení svých problémů. Po 2 měsících jsou stav pacientek a účinnost léčby vyhodnoceny a v léčbě se pokračuje pouze při prokázaném efektu. Pokud je efekt léku dobrý je nutné pokračovat v léčbě minimálně dalších 3–6 měsíců, čímž se jednak zlepší efekt léčby a též se zvyšuje šance, že po jejím vysazení bude dobrý léčebný efekt alespoň určitý čas přetrávat bez medikace. Pokud byla léčba OAB nasazena lékařem převážně kontaktu, gynekologem či urologem, musí být pacientka po 2 měsících neúspěšné léčby odeslána ke specialistovi, který přistoupí k specializované diagnostice. Přiložený dotazník může pomoci vyhodnotit stupeň obtíží pacientky a lékaři prvého kontaktu pomoci při rozhodování, zda léčbu OAB zahájit (Tab. 1).

### Prof. MUDr. A. Martan, DrSc.

Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN  
Apolinářská 18, Praha 2  
martan@vfn.cz

## LITERATURA

- Abrams P, Freeman R, Anderstrom C, Mattiasson A. Tolterodine, a new antimuscarinic agent: as effective but better tolerated than oxybutinin in patients with an overactive bladder. *Br J Urol* 1998; 81: 801–810.
- Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Subcommittee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 167–78.
- Anderson RU, MacDiarmid S, Kell S, Barada JH, Serels S, Goldberg RP. Effectiveness and tolerability of extended-release oxybutinin vs extended-release tolterodine in women with or without prior anticholinergic treatment for overactive bladder. *Int Urogynecol J* 2006; 17: 502–511.
- Belmonte G, Gómez ED. Are all devices used to correct urinary incontinence by tension free mesh the same? *Actas Urol Esp*. 2004; July/August: 1–10.
- Boyles SH, Edwards R, Gregory W, Clark A. Complications associated with transobturator sling procedures. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007; 18: 19–22.
- DeLeval J. Novel surgical technique for the treatment of female stress urinary incontinence: transobturator vaginal tape inside-out. *Eur Urol* 2003; 44: 724–730.
- Delorme E. Trans-obturator urethral suspension: miniinvasive procedure in the treatment of stress urinary incontinence in women. *Prog Urol* 2001; 11(6): 1306–1313.
- De Tayrac R, Defieux X, Drouzy S, et al. Transobturator suburethral tape had similar cure and complication rates to tension-free vaginal tape for stress urinary incontinence. *Am Obstet Gynecol* 2004; 190: 602–608.
- Drmachowski RR. The puzzle of overactive bladder: controversies, inconsistencies, and insights. *Int Urogynecol J* 2006; 17: 650–658.
- Haab P, Cardozo L, Chapple C, et al. Long-term Open-Label Solifenacin Treatment Associated with Persistence in Treatment in Patients with Overactive Bladder Syndrome. *Eur Urol* 2005; 47(3): 376–384.
- Herbison P, Hay-Smith J, Ellis G, Moore K. Effectiveness of anticholinergic drugs compared with placebo in the treatment of overactive bladder: systematic review. *BMJ* 2003; 326: 841–844.
- Hill S, Khullar V, Wyndaele JJ, Lherier K. Dose response with darifenacin, a novel once-daily M3 selective receptor antagonist for the treatment of overactive bladder: results of a fixed dose study. *Int Urogynecol J* 2006; 17: 239–247.
- Höfner K, Delke M, Machtens S, Grünewald V. Trospium chloride – an effective drug in the treatment of overactive bladder and detrusor hyperreflexia. *World J Urol* 2001; 19: 336–343.
- Chapple CR, Arano P, Bosch JLHR, De Ridder D, Kamer AEJL, Ridders AM. Solifenacin appears effective and well tolerated in patients with symptomatic idiopathic detrusor overactivity in a placebo-and tolterodine-controlled phase 2 dose-finding study. *BJU Int* 2004; 93: 71–77.
- Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, et al. The Effects of Antimuscarinic Treatments in Overactive Bladder: A Systematic review and Meta-Analysis. *European Urology* 2005; 48: 5–26.
- Chapple CR et al. A Comparison of the Efficacy and Tolerability of Solifenacin Succinate and Extended Release Tolterodine at Treating Overactive Bladder Syndrome: Results of the STAR Trial. *European Urology* 2005; 48(3): 464–470.
- Jonas U, Höfner K, Madesbacher H, Holmdahl TH. Efficacy and safety of two doses of tolterodine versus placebo in patients with detrusor overactivity and symptoms of frequency, urge incontinence, and urgency: urodynamic evaluation. *World J Urol* 1997; 14: 144–151.
- Krauwinkel WJ, Smulders RA, Mulder H, Swart PJ, Taekema-Roelvink ME. Effect of age on the pharmacokinetics of solifenacin in men and women. *Int J Clin Pharmacol Ther* 43; 2005: 227–238.
- Kuuvia N, Nilsson CG. A national analysis of complications associated with the tension free vaginal tape procedure. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 72–77.
- Martan A, Mašátek J, Švabik K. TVT SECUR® System – tahuprostá podpora uretry u žen trápící stresovou inkontinenční moči – technika a první zkušenosti. *Ces Gynek* 2007; 72: 42–49.
- Mellier G, Benayed B, Bretone S, Pasquier JC. Suburethral tape via the obturator route: is the TOT a simplification of the TVT? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2004; 15(4):
- Milson I, Abrams P, Cardoso L, et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 2001; 87(9): 760–766.
- Nilsdotter L, Sundquist S, Gillberg PG. Interaction of tolterodine with cholinergic muscarinic receptors in human detrusor. *Neurourol Urodyn* 1996; 15: 310–317.
- Pfeiffer A, Schmidt T, Höller T, Hermann H, Pehl C, Wendt B, and Karas H. Effect of trospium chloride on gastrointestinal motility in humans. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 44: 219–223.
- Richards SB, Balaloski SP. Vulvar hematoma following a transobturator sling (TVT) *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006; 17: 672–673.
- Thor KB. Serotonin and norepinephrine involvement in efferent pathways to the urethral rhabdosphincter: implications for treating stress urinary incontinence. *Urology* 2003; 62(Suppl. 4A): 3–9.
- Ulmsen U, Henriksson L, Johnson P, Varhos G. An ambulatory surgical procedure under local anaesthesia for treatment of female urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 1996; 7: 81–86.
- Verves HAM, Bisseling TM, Heintz AMP, Koops SES. The prevalence of voiding difficulty after TVT, its impact on quality of life, and related risk factors. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007; 18: 173–182.
- Viktrup L, Bump RC. Pharmacological agents used for the treatment of stress urinary incontinence in women. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 485–90.

# Teoretické a praktické aspekty léčby pánevní endometriózy Lucrinem Depot

Doc. MUDr. ZDENĚK HOLUB, CSc.

Gynekologicko-porodnické oddělení, Oblastní nemocnice Kladno a.s.

NEUMM 2007; 1<sup>st</sup> 14–16

## Úvod

Endometrióza je charakterizována výskytem tkáně podobné endometriu mimo dutinu děložní-nejčastěji na peritoneu a vaječnících a je spojena s chronickou pánevní bolestí, při pohlavním styku a neplodnosti. Endometrióza přináší problémy jak gynekologům, tak jejich pacientkám. Pro gynekologa se stává léčebný postup při endometrióze problematickým vzhledem k jejímu vysokému výskytu a nesmírně obtížné kontrole dostupními diagnostickými prostředky.

## Diagnostika

Podezření na pánevní endometriózu musíme vzít v úvahu při anamnestickém údaji o bolesti v podbřišku nebo zádech (pelvic pain dysmenorea,dyspareunia) a klinickém nálezu spojeném s bolestivou palpací sakrouterinních vazů, fixované RVF dělohy, nálezu rezistence v páni nebo v oblasti rektovaginálního septa. V laboratorní diagnostice se stalo vyšetření sérové koncentrace CA 125 standardní metodou. Koncentrace CA 125 je vyšší v průběhu menstruace a koreluje s hlubokou rektovaginální a ovarální endometriózou. Vyšetření ostatních reaktantů akutní fáze (cytokiny IL-6, IL-11, TGF-beta 1 a VEGF) je indikováno při požadavku doplnění klinického obrazu, nejčastěji při monitorování efektu léčby, a v rámci klinických studií. Zobrazovací techniky mají obecně omezenou výpovědní hodnotu. Sonografie umožňuje posoudit lokalizaci a strukturu cystických útvarů zejména při ovariální endometrióze. Pro diagnózu děložní adenomyózy je nejvíce přínosné vyšetření pomocí magnetické rezonance, které umožnuje přesné posouzení subendometriální zónální anatomie. Vyšetření computerovou tomografií je vzhledem k vyšší radiační expozici a ekonomickým nákladům provádění vhodné spíše při nedostupnosti MRI. Hysteroskopie v porovnání s ultrazvukem nebo hysterosalpingografii více informuje o závažnosti onemocnění (1).

Přestože laparoskopie je excelentní metodou pro diagnostiku endometriózy v porovnání se spektrem uvedených metod, negativní laparoskopie nevylučuje endometriózu jako příčinu obtíží pacientky (peritoneální kapsy, retroperitoneum, mezenterium). Diagnóza endometriózy při laparoskopii není stanovena asi u 7 % pacientek a onemocnění je „podstážováno“ ve více než 50 % (1).

## Léčba

Terapie je volena vždy s ohledem na stádium a rozsah onemocnění, věk pacientky a její přání směrem ke koncepci. Konzervativní terapii u mladých žen, které plánují těhoten-

ství představují androgeny (danazol) zajišťující současnou remisi ve stádiu I. a II. Progestiny a hormonální kontraceptiva také tlumí doprovodné symptomy onemocnění. Remisi choroby v podobě „lékové ovariální kastrace“ mohou zajištit agonisté GnRH (Gonadotropin-releasing hormone). Analoga GnRH jsou poměrně široce aplikována. Nicméně, léková terapie je v některých případech nedostatečná. V případě nálezů ovarálních rezistencí je nutné postupovat vždy chirurgicky s cílem vyloučení přítomnosti karcinomu ovária. Konzervativní operaci představují tyto postupy: laparoskopické odstranění endometroidních implantátů konvenční nebo laserovou technikou a presekrální neurektomie v případě težkých dysmenorei. Hysterektomie s adnexektomii je chirurgickou alternativou u žen, které neplánují graviditu nebo v případech extenze endometriózy. Podstatou hormonální léčby je přímé ovlivnění endometroidních lézí nebo nepřímá inhibice proliferace endometria pomocí deprivace estrogenů. V řadě studií byla prokázána vysoká účinnost depotní formy leuprorelin acetátu, který pro svůj adverzní hypoestrogenní účinek bývá lépe tolerován než androgenní, anabolický efekt danazolu (2).

Pro pochopení klinických souvislostí se zmíníme o některých teoretických postulátech, které se týkají mechanismu útlumového účinku GnRH.

Molekuly antagonistů GnRH (dále jen antGnRH) si ponechávají schopnost vázat se na GnRH receptory, ale ztrácí schopnost předat signál do nitra buňky. Nesnáší se počet receptorů, a post-receptorové děje tak nejsou ovlivněny (3). To představuje zásadní rozdíl mezi mechanismem účinku agonistů GnRH (dále jen aGnRH) a antiGnRH. Aby se dosáhlo klinicky účinného útlumu hypofýzy, příliv antGnR musí být konstantní. To vyžaduje relativně vysoké dávky antiGnRH v miligramech, na rozdíl od analogů GnRH, jež se dávkují v mikrogramech. Léčebného útlumového účinku aGnRH na adenohypofýzu a gonadální funkce se využívá právě u endometriózy, u níž se dočasným útludem estrogenní ovariální funkce dosáhne zástavy růstu endometriálních ložisek, jejich změnění a eventuálně úplného jejich vymizení. Nevhodou aGnRH je, že se nemohou podávat orálně, protože enzymy gastrointestinálního traktu je rychle inaktivují. Nosní sliznice však absorbuje aGnRH velmi dobře. Byla vyvinuta celá řada depotních přípravků (buserelin, nafarelin, goserelin, triptorelin, leuprorelin) určených k podkožnímu podání, které se uvolňují do krevního oběhu po dobu 1-3 měsíců. Klinické zkušenosti s lucrinem depot (leuprorelin) byly předmětem klinického pozorování v pilotní studii u 5 pacientek, jehož výsledek předkládáme v následujícím textu.

### Předběžné výsledky pilotní studie:

Lucrin depot (leuprorelin 3,75 mg) byl aplikován pěti pacientkám s diagnózou : chronická pánevní bolest a histolo-

gicky prokázánou endometriózou. Průměrný věk pacientek byl 37,5 roku (rozmězí 30–45) a průměrná hmotnost 63 kg. U 3 pacientek byla diagnostikována rektovaginální forma endometriózy, v jednom případě byla u pacientky po předchozí hysterektomii zjištěna hluboká forma subperitoneální endometriózy s nálezem největšího ložiska v mesosigmoidu. U poslední pacientky šlo o kombinaci adenomyózy a peritoneální endometriózy. U všech pacientek s rektovaginální formou byla provedena laparoskopickou cestou laterální radikální reseka a extirpace ložisek endometriózy a subperitoneálně uložených infiltrátů bez otevření rektum. U pacientky s hlubokou formou subperitoneální endometriózy byla laparotomicky provedena extirpace ložisek včetně cystického tumoru uloženého v mesocolon. Laparoskopická hysterektomie s extirpací peritoneálních lézi byla indikována u případu děložní adenomyózy. Podkožní aplikace depotního Lucrinu jednou měsíčně po dobu nejméně 3 měsíců byla zahájena do týdne od provedené operace. Předmětem sledování bylo zjišťování ústupu symptomů a tolerance léčby. Z pohledu efektivity léčby došlo u všech žen již v průběhu prvního měsíce k ústupu pánevní bolesti, což byl dominantní symptom. Aplikace depotního preprátu byla ve všech případech bez lokální reakce. U dvou pacientek se po tříměsíční léčbě objevily známky estrogenového deficitu v podobě poševního dyskomfortu. Všechny pacientky hodnotily léčbu jako úspěšnou s přijatelnou mirou postmenopauzálního dyskomfortu.

## Závěr

Medikamentózní pooperační léčba závažných forem pánevní endometriózy pomocí Lucrinu Depot se na základě předběžných výsledků malé pilotní studie jeví jako léčbou účinnou a bezpečnou. Dělší follow-up většího souboru pacientek s vyhodnocením klinického nálezu pomocí laboratorních, zobrazovacích a endoskopických metod je nutné.

**Doc. MUDr. Zdeněk Holub, CSc.**

Gynækologicko-porodnické oddělení, Oblastní nemocnice Kladno a.s.

## Literatura

1. Kužel D.:In: Holub Z., Kužel D.,eds. Minimálně invazivní operace v gynekologii. Grada Publishing, s.r.o. Praha, 2005.
2. Diugi A. Miler J. Knittle J. Lupron Study Group: Lupron depot (leuproline acetate for depot suspension) in the treatment of endometriosis: a randomised placebo-controlled blind study. Fertil.Steril. 1990;54:419-427.
3. Cibula D. Henzl MR, Živný J. a kol. Základy gynekologické endokrinologie. Grada -Publishing, spol.s.r.o. Praha, 2002.



# Vaginální estrogeny v prevenci a léčbě symptomů postmenopauzální urogenitální atrofie

prim. MUDr. ROMAN CHMEL

Gynækologicko-porodnická klinika UK 2. LF a FN Motol

NEUMM 2007; 1: 17-20

## Úvod

Neustále větší počet současných žen se dožívá vysokého věku. Jen u nás se průměrný věk ženské populace za posledních 10 let významně zvýšil a dosahuje hranice 80 let. Období přirozené menopauzy (tj. poslední menstruační krvácení) nastává okolo 50. roku života, což znamená, že i vice než jednu třetinu životu žena prožívá v období postmenopauzy a séria, v němž prochází celou řadou fyziologických změn, jejichž výskyt je svázán s nedostatečnou sérovou koncentrací estrogenů. Menopauza může nastat jak na základě vymítní spontánní hormonální aktivity, tak i následkem chirurgického odstranění ovarii v době plné hormonální aktivity před paděsátným rokem života při jedné z nejčastějších operací – hysterektomii, která se často provádí spolu s oboustrannou ovarektomií /1/.

Klimakterium je obdobím života ženy, které nastává po vynechání oogeneze s následným sekundárním vystupením hladin gonadotropinů. Sérová koncentrace mužských pohlavních hormonů se přitom udržuje na relativně stabilní úrovni jako před menopauzou, ale jejich klinická převaha a vliv na organismus ženy jsou stále více viditelné. Periferní konverze androgenů na estrogeny je klinicky nevýznamná a nestačí kompenzovat nedostatečnou tvorbou estrogenů ve vaječnicích. Soubor příznaků souvisejících s časnou absencí ovarálních hormonů (zejména estrogenů) se nazývá klimakterickým syndromem. Mezi jeho typické projevy patří komplex vegetativních potíží: návaly horka (postihuji až 75 % žen), pocení, palpitace, arytmie, bolesti hlavy, migréna, závratě, nespavost, podrážděnost, nesoustředěnost, deprese a další psychické poruchy.

Pozdní orgánové a metabolické projevy nedostatku estrogenů se objevují často až s odstupem několika let po vynechání jejich tvorby. Asi nejvýznamnějším pozdním následkem absence estrogenů je osteoporóza, jejíž nebezpečí spočívá zejména ve zvýšeném riziku fraktur krčku stehenní kosti a obratlových těl /2/. Velmi častým následkem nedostatku ovarálních estrogenů v období postmenopauzy je však i komplex urogenetických problémů - symptomy urogenitální atrofie, urgentní a stresová močová inkontinence a infekce dolních močových cest /3/. Tyto potíže vedou ke snížení kvality života velkého množství žen v postmenopauze. Například klinicky významnou poševní suchostí trpí asi 50 % žen, které jsou jen tři roky po přechodu /4/.

## Vaginální estrogenní terapie

Kauzální cesta úpravy všech výše uvedených důsledků absence estrogenů po přechodu představuje substituční léčbu. Pro ženy trpící příznaky urogenitální atrofie, které jsou již delší dobu v postmenopauze a odmítají děložní krvácení a rizika podávání systémových estrogenů, je výhodná lokální aplikace tablet, čípků nebo krému s estrogeny přímo do pochvy.

Před několika lety (2002 a 2004) zveřejněně závěry WHI (Women's Health Initiative) studií deklarovaly některá zdravotní rizika související se systémovou hormonální substituční terapií /5, 6/. Cílem studií bylo definovat dlouhodobý efekt hormonální substituční terapie na prevenci kardiovaskulárních onemocnění a fraktuř krčku femuru zá důkladněho monitorování všech potenciálních rizik s léčbou souvisejících. Ženy s dělohou užívaly kombinovanou estrogen-progestinovou léčbu a ženy po hysterektomii terapii samotným estrogenem. WHI studie byly započaty v roce 1991 a obě byly předčasně ukončeny, protože bylo zjištěno eticky dále neakceptovatelné zvýšené riziko vzniku karcinomu prsu při nevýznamném snížení rizika vzniku srdečních a cévních chorob.

Předčasná a poněkud ukvapená publikace těchto překvapivých závěrů WHI studií vedla k podstatnému snížení používání systémové hormonální substituční terapie v celém světě, což bylo následováno větší akcentací bezpečnosti vaginálních estrogenů pro terapii alespoň všech urogenetických konsekvencí postmenopauzy. Tato místní léčba vede k významnému zlepšení urogenitální trofiky, což lze dobře dokumentovat studii prokazující zvýšení maturitačního (v 90 % případů) a karyotypického indexu (v 74 % případů) ve vaginální cytologii po lokální léčbě estrogeny ve srovnání se stavem před ní /7/.

Sledované parametry bezpečnosti představují ultrazvukem potvrzená stabilita výška endometria a nepřítomnost děložního krvácení. Reprezentativní výsledky poskytují zejména studie hodnotící výše uvedené parametry po dlouhodobé aplikaci 25 µg 17-β estradiolu /8/ i 0,5 mg estriolu /9/. 17-β estradiol se zpravidla podává v dávce 25 µg denně iniciálně po dobu 14 dnů a poté se používá dlouhodobá udržovací terapie 2× týdně. Estriol se obvykle podává ve formě vaginálních čípků nebo krému v dávce 0,5 mg denně iniciálně po dobu 2–4 týdnů a poté se aplikuje udržovací dávka 2–3× týdně.

Efektivita a bezpečnost vaginálně aplikovaného estradiolu i estriolu je podle literatury srovnatelná /10/. Kontraindikaci léčby vaginálními estrogeny představují především

hluboká žilní trombóza, estrogen-dependentní zhoubný nádor, histologicky neověřené abnormalní krvácení z dělohy a těhotenství. Nežádoucí účinky spojené s touto hormonální terapií nejsou časté. Jen výjimečně se objeví svědění v pochvě a napětí prsou, ale oba tyto nežádoucí účinky zpravidla po několika týdnech léčby zcela vymizí.

### Symptomy urogenitální atrofie

Vzhledem k současným možnostem hormonální substituce se většina žen staví k postmenopauze s neutrálními pocity a jen málo z nich se dívá na život po přechodu bez menstruace negativně [11]. Průvodním jevem postmenopauzy je urogenitální atrofie, která je projevuje komplexem symptomů urogenitálního dyskomfortu se suchostí, svěděním a pálením poševní sliznice, dyspareuní, vaginismem nebo krvácením po pohlavním styku z mechanických traumat poševní stěny. Tyto nepřijemné klinické příznaky jsou způsobeny ztenčením, zúžením a křehkostí pochvy, která ztrácí schopnost zvlhčovat poševní prostředí.

Nedostatek estrogenů po přechodu má vliv i na ženskou sexualitu. Po menopauze významně klesá frekvence urogenitálního pohlavního styku, přičemž za hlavní příčinu tohoto stavu považují postmenopauzální ženy nedostatečnou poševní lubrikaci a vyšší výskyt poševních infekcí v důsledku urogenitální atrofie [12]. Studie prokázaly, že ženy koitálně aktivní mají méně vyjádřené příznaky urogenitální atrofie než ženy sexuálně abstinující [13].

Po několikatýdenní terapii urogenitálními estrogeny nastává u převážné většiny uživatelů poměrně rychlá úleva od suchosti, pálení a svědění pochvy a zvětšuje se množství ke zvlhčení potřebného urogenitálního sekretu. Žádoucí klinické zmírnění symptomů urogenitální atrofie bylo statisticky průkazano několika placeboem kontrolovanými studiemi. Žádná léčba není stoprocentně efektivní, ale zlepšení urogenitálních potíží bylo zaznamenáno až u 60 % žen léčených urogenitálními tabletami s 25 µg 17-β estradiolu [14].

### Recidivující infekce dolních močových cest

Mezi charakteristické pozdní příznaky postmenopauzy patří atrofie estrogen-senzitivních tkání uretry a močového měchýře vedoucí k následnému snížení obranyschopnosti dolních močových cest a rozvoji recidivujících uroinfekcí, jejichž prevalence se ve věku okolo 70 let pohybuje mezi 30 a 40 % [15]. Estrogeny v premenopauze podporují osídlení pochvy laktobacily, které přeměňují glykogen na kyselinu mléčnou, a tím udržují v pochvě nízké pH, které je zodpovědné za inhibici růstu mnoha uropatogenů. V postmenopauze mizí v důsledku estrogenového deficitu laktobacily a zvyšuje se pH poševního prostředí, což vede k osídlení pochvy enterobakteriemi, které jsou běžnými původci zánětu dolního močového traktu. Neméně významnou příčinou zvýšeného rizika vzniku uroinfekcí v postmenopauze je s nedostatkem estrogenů přímo související pokles tloušťky vrstvy mukopolysacharidu na povrchu urotelu, což umožňuje zvýšit adhesivitu bakterií k sliznici dolních močo-

vých cest. Riziko recidivujících uroinfekcí v postmenopauze nespočívá jen v opakovaných nepřijemnostech typu dysurii a urgencí, ale zejména ve nebezpečí ascenze infekce na horní močové cesty [16].

Používání lokálních vaginálních estrogenů v postmenopauze zvyšuje obranyschopnost estrogen-senzitivních tkání dolního močového traktu, (sliznice uretry a trigona močového měchýře), což může vést k významné redukcii výskytu recidivujících močových infekcí. Meta-analýza několika kvalitních randomizovaných studií z posledních třiceti let 20. století, které se zabývaly vlivem estrogenní substituce na prevenci recidivujících uroinfekcí v postmenopauze prokázala statisticky signifikantně vyšší účinnost estrogenů ve srovnání s placeboem, přičemž nejlepší výsledky byly ve skupině vaginálně podávaných estrogenů [17].

### Vaginální estrogeny před gyniologickými a urogyniologickými operacemi

Do souboru klinických nálezů souvisejících s absencí estrogenů v postmenopauze patří i pokles elasticity závěsných vazů dělohy, což vede k poklesu dělohy. Snižení elasticity poševní stěny je následováno rozvojem cystokely a rektokely. Lokálně aplikované estrogeny v přípravě před vaginálními operacemi pro pokles dělohy a poševních stěn normalizují atrofickou poševní sliznici a mají příznivý efekt na průběh operace a pooperační hojení. Hlavní důvod této hormonální předoperační přípravy spočívá v riziku recidivy po primární operaci prolapsu, které dosahuje podle studie Olsena a kol. [18] až 29 %. Vaginální estrogeny se před operací podávají v plných terapeutických dávkách obvykle 6 týdnů [19] a poté v udržovacích dávkách i dlouhodobě po operaci [20].

### Hyperaktivní měchýř

Urgentní inkontinence (hyperaktivní měchýř) představuje nechtěný únik často většího množství moči v důsledku silného a neovládatelného nucení k mikci.

Vaginální estrogenová terapie je v případě urgentní symptomatologie v postmenopauze efektivní zejména v kombinaci s anticholinergiky [21]. Tato kombinovaná terapie dosahuje často podstatně vyššího efektu a obvykle umožnuje snížení dávek anticholinergik, což vede ke zmírnění výskytu jejich nežádoucích účinků (zejména xerostomie, xeroftalmie, poruchy akomodace a obstipace), které představují hlavní důvod přerušení i do té doby efektivní léčby hyperaktivního měchýře. Ani placeboem kontrolovaná studie ovšem neprokázala žádý objektivní test (např. parametry urodynamickeho vyšetření), který by objektivizoval potvrzené zmírnění symptomů hyperaktivního měchýře [22]. Za objektivní měřítko zmírnění potíží lze považovat snížení frekvence mikcí v průběhu 24 hodin [23].

### Stresová inkontinence

Hlavní příčiny vzniku příznaků stresové močové inkontinence (nechtěný únik moči intaktní uretrou při zvýšení intra-

abdominálního tlaku) v postmenopauze spočívají v poklesu uretrální rezistence následkem atrofie její mukózy a submukózy, v poklesu hrdla močového měchýře následkem redukce elasticity uretrálních závěsných ligament a v snížení kontraktility periuretrálních svalových vláken při fyzické aktivitě.

Pochva i močová trubice mají společný embryonální základ, a proto se při léčbě estrogeny zlepšuje prokrvení v kapilárních plexech uretry a zvyšuje sliznice močové trubice. To by mělo vést k vzniku uretrálního uzavíracího tlaku a ke zmírnění příznaků stresové inkontinence. Subjektivní efektivita této léčby je studiem sice často deklarována, ale standardní jednotné objektivní kritérium úspěšnosti pomocí některé vyšetřovací metody dosud neexistuje /24/.

Výsledky výše uvedených WHI studií nepotvrdily efekt perorálně podávané hormonální substituční terapie v postmenopauze na snížení rizika vzniku močové inkontinence /25/. Užívání systémových estrogenů je tudíž obhajitelné pouze v případě zmírnění klimakterických vegetativních symptomů, přičemž pro redukci symptomů inkontinence lze efektivně využít vaginálně aplikované estrogeny.

## Závěr

Nedilnou součástí lékařské péče o ženu v postmenopauze by měla být, v zájmu zvýšení kvality jejího života, snaha o maximální redukci dlouhodobých následků estrogenního deficitu, které spočívají zejména v symptomech urogenitální atrofie, močové inkontinenci a recidivujících uroinfekcích. Vaginální terapie nízkou dávkou estradiolu je bezpečnou ajeffektivní terapeutickou modalitou, která je přístupná všem lékařům pečujícím o ženy v postmenopauze a sénium /26/.

## prim. MUDr. Roman Chmel

Gynekologicko-porodnická klinika UK 2. LF a FN Motol  
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5  
email: chmel.roman@seznam.cz  
fax: 224 434 220

## LITERATURA

- Hendrix SL. Bilateral oophorectomy and premature menopause. *Am J Med* 2005;118(12 Suppl 2):131-5.
- Delaney MF. Strategies for the prevention and treatment of osteoporosis during early postmenopause. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(2 Suppl):12-23.
- Robinson D, Cardozo LD. The role of estrogens in female lower urinary tract dysfunction. *Urology* 2003;62:45-51.
- Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL et al. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2000;96:351-8.
- Barnabei VM, Cochrane BB, Aragaki AK et al. Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. *Obstet Gynecol* 2005;105:1063-73.
- Manson JE, Bassuk SS, Harman SM et al. Postmenopausal hormone therapy: new questions and the case for new clinical trials. *Menopause* 2006;13:139-47.
- van der Linden MCGJ, Gerretson G, Brandhorst MS et al. The effect of estriol on the cytology of urethra and vagina in postmenopausal women with genito-urinary symptoms. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993;51:29-33.
- Simunic V, Janovic I, Ciglar S et al. Local estrogen treatment in patients with urogenital symptoms. *Int J Gynaecol Obstet* 2003;82:187-97.
- Vooijs GP, Geurts TB. Review of the endometrial safety of vaginal treatment with estriol. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;62:101-6.
- Dugal R, Hesla K, Sordal T et al. Comparison of usefulness of estradiol vaginal tablets and estriol vagitories for treatment of vaginal atrophy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:293-7.
- McKinlay SM, Brambrilla DJ, McKinley JB. Women's experience of the menopause. *Curr Obstet Gynecol* 1991;1:3-7.
- Rosen RC, Taylor JF, Leiblum SR, Bachmann GA. Prevalence of sexual dysfunction in women: results of a survey study of 329 women in an outpatient gynecological clinic. *J Sex Marital Ther* 1993;19:171-88.
- Bachmann GA, Leiblum SR, Kemmann E et al. Sexual expression and its determinants in the post-menopausal woman. *Maturitas* 1984;6:19-29.
- Eriksen PS, Rasmussen H. Low-dose 17 beta-estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a double-blind placebo controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992;44:137-44.
- Nováčková M, Horčíčka L, Vlk R. Infekce dolních močových cest v urogynekologii. *Čas Lék čes* 2005;144:258-61.
- Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:259-68.
- Cardozo L, Lose G, McClish D et al. A systematic review of estrogens for recurrent urinary tract infections: third report of the hormones and urogenital therapy (HUT) committee. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2001;12:15-20.
- Olsen AL, Smith VJ, Bergstrom JO et al. Epidemiology of surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 1997;89:501-506.
- Halaška M, Rauš K, Martan A, Voigt R. Hormonální léčba a urogynekologie. *Čes Gynek* 1998;63:453-6.
- Drutz HP, Alnaif B. Surgical management of pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence. *Clin Obstet Gynecol* 1998;41:786-93.
- Cardozo L, Lose G, McClish D, Versi E. A systematic review of the effects of estrogens for symptoms suggestive of overactive bladder. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:892-97.
- Cardozo L, Rekers H, Tapp A et al. Oestriol in the treatment of postmenopausal urgency: a multicenter study. *Maturitas* 1993;18:47-53.
- Molander U, Milsom I, Ekelund P et al. A health care program for the investigation and treatment of elderly women with urinary incontinence and related urogenital symptoms. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991;70:137-42.
- Horčíčka L, Chmel R. Využití lokálně aplikovaných estrogenů v léčbě urogenitálních potíží. *Gynekolog* 1997;6:73-4.
- Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA* 2005;293:935-48.
- Mettler L, Olsen PG. Long-term treatment of atrophic vaginitis with low-dose oestradiol vaginal tablets. *Maturitas* 1991;14:23-31.

## Léčba astmatu – ověřené molekuly v nové podobě na scéně v naší republice, jediný inhalační steroid oficiálně povolený pro kojence od 12 měsíců!

MUDr. LUDĚK PELIKÁN,

MUDr. ZUZANA VANČÍKOVÁ, CSc.

Pediatrická klinika FN Motol a UK 2.LF

NEUMM 2007; 1: 21-23

- astma pod kontrolou
- pod částečnou kontrolou
- nekontrolované

**Tabulka 1: Úroveň kontroly astmatu**

Úroveň kontroly astmatu			
	Kontrolované	Částečně kontrolované	Nekontrolované
Denní příznaky	Žádné nebo méně než 2× za týden	Více jak 2× do týdne	Tři nebo více prověry částečně kontrolovaného astmatu během kteréhokoli týdne
Noční příznaky, probuzení	Žádné	Jakákoli četnost	
Potřeba úlevové léčby	Žádná nebo méně než 2× za týden	Nad 2×týdne	
Omezení aktivit	Žádné	Jakákoli četnost	
Funkce plic (PEF nebo FEV1)	Normální	Pod 80 % náležité nebo osobní nejlepší hodnoty	Exacerbace v kterémkoliv týdnu
Exacerbace	Žádné	Jedna nebo více za rok	

## Léčba

Cílem léčby je dosažení úplné kontroly astmatu. K tomu je nutná spolupráce pacienta a lékaře, společně musí odhalit rizikové faktory a spouštěče a snažit se je odstranit. Lékař musí pacientovi (u dětí i rodičům nebo pečovatelům) důkladně vysvětlit taktiku léčby.

Farmakologická léčba se řídí dle stupně kontroly astmatu. Každý pacient musí být vždy vybaven úlevovým lékem pro případ akutního zhoršení, kterým je nejčastěji inhalační beta 2 mimetikum s rychlým nástupem účinku – SABA. Tento lék je schopen odstranit bronchospasmus, neléčí však zánět, který k bronchospasmu vedl. Protizánětlivou léčbu zajíšťují léky označované jako tzv. „kontrolory“ (miněno zánětu).

Jsou voleny dle stupně závažnosti onemocnění. První volbou jsou u všech stupňů závažnosti astmatu inhalační steroidy – IKS. Při nedostatečné kontrole nízkými dávkami je jejich dávka zvyšována nebo jsou přidávány další, tzv. steroid-šéfci léky, v první řadě dlouhodobě působící beta 2 agonisté – LABA. Jen v nejčasnějších případech jsou podávány steroidy celkově.

Tabulka 2: Stupňovitá léčba astmatu

Krok 1.	Krok 2.	Krok 3.	Krok 4.	Krok 5.
Edukace pacienta				
Úprava prostředí				
SABA dle potřeby				
Kontroloři	Vyber jeden	Vyber jeden	Přidej jeden nebo více	Přidej jeden nebo oba
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nízké dávky IKS</li> <li>• Antileukotriény</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nízké dávky IKS+LABA</li> <li>• Střední nebo vysoké dávky IKS</li> <li>• Nízké dávky IKS + antileukotriény</li> <li>• Nízké dávky IKS+theophylliny s dlouhodobým uvolňováním</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Střední nebo vysoké dávky IKS+LABA</li> <li>• Antileukotriény</li> <li>• Theophylliny s dlouhodobým uvolňováním</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Orální steroidy, nejnižší možná dávka</li> <li>• Anti IgE</li> </ul>

U všech pacientů, ale zejména u malých dětí, je nutné pro podání léku také správně vybrat vhodný inhalační systém, který odpovídá jejich schopnostem. Do 4 let věku je pro většinu dětí nutno používat odměřenou dávku léčiva v aerosolu (formou spraye) přes dechový nástavec s maskou nebo nástavcem nebo nebulizaci maskou. Od 4 let už jsou některé děti schopny vyuvinout dostatečně dechové úsilí a koordinovat nádech, a používat tak práškový inhalátor (např. diskus, turbuhaler a.j.).

Výběr inhalačních steroidů pro pacienty v kojeneckém a batolečím věku je stále velmi omezený. Dosud byl jediným preparátem na našem trhu povoleným od 2 let beclometason (Ecobec), pro mladší pacienty žádný lék nebyl. Podával se i přesto ecobec nebo aldecin či inflamimide, které jsou povoleny dokonce až od 6ti let. Na našem trhu je k dispozici dosud ne moc užívaný inhalační steroid oficiálně povolený už od 1 roku věku – flixotide (fluticasone). Tato nízká věková hranice je důkazem jeho kvality, bezpečnosti a minimálních nežádoucích účinků.

Za nízké jsou pro děti považovány dávky do 200 ug/den, za střední do 500 a za vysoké nad 500 ug/den. Řadou studií bylo prokázáno, že dávky inhalačních steroidů do 200 ug/den neovlivňují ani růst, ani hypothalamo-hypofyzární osu léčených dětí. (Pro dospělé jsou srovnatelné dávky do 400ug/den). I při nutnosti použít vyšších dávek přínos léčby téměř vždy převáží nežádoucí účinky. Nekontrolované astma samo nepříznivě ovlivňuje růst. Při léčbě akutní exacerbace pacient v krátké době dostane celkově takové dávky steroidu, které mnohonásobně překročí jeho kumulativní roční inhalační dávku. Pokud např. inhalační dávky 400 ug/den zabrání akutním exacerbacím, za rok pacient inhaluje  $400 \times 365 = 146\text{mg}$ , avšak z této dávky se vstřebá totava 1/5. Při léčbě akutní exacerbace při neléčeném astmatu je často nutno použít dávky několika miligramů steroidu/kg hmotnosti/den po dobu několika dní intravenózně nebo perorálně. Dávka za jednu takovou léčebnou kúru tedy mnohonásobně převýší roční inhalační dávku a navíc pacient může být akutní dušnosti ohrozen i na životě. Je rovněž prokázáno, že 4 takovéto kúry během života zvyšují riziko zlomenin o 32 %, zatímco samotná léčba inhalačními steroidy podávanými i ve vysokých dávkách toto riziko nezvyšuje.

Toto je tedy jeden z pádných argumentů proti přehnané „steroidofobii“ některých rodičů, pacientů, ale i některých lékařů.

Pokud není dosaženo kontroly nízkými dávkami inhalačních steroidů, je u adolescentů a dospělých jednoznačně upřednostňováno přidání dlouhodobě působícího beta 2 agonisty k nízké dávce steroidů před zvýšením dávky samotného steroidu. U dětí mladších, a zejména u dětí pod 5 let není zatím dostatek studií, které by tuto kombinovanou léčbu prověřily, dle našich klinických zkušeností je však i v tomto věku efektivní. Oficiální doporučení GINA pro tyto věkové skupiny je ale zatím zvýšit inhalační steroidy na střední dávky. Při použití flixotidu od kojeneckého věku se naskytá ideální možnost vedení léčby astmatu podle stupně dosažené kontroly již od útlého věku. Nejprve můžeme použít sprayovou formu s nástavcem, kterou lze zvyšovat dle stupně dosažené kontroly, eventuálně můžeme přejít na kombinovaný preparát s dlouhodobě působícím beta 2 agonistou ve formě spraye, a nakonec, pokud je již pacient schopen koordinovaného nádechu s dostatečnou silou, na formu práškovou – opět máme na výběr flixotide samotný nebo v kombinaci s dlouhodobě působícím beta 2 agonistou.

U některých pacientů s astmatem nekontrolovaným ani vysokými dávkami inhalačních steroidů v kombinaci s dlouhodobě působícími beta 2 agonisty může další zvýšení dávky inhalačního steroidu předejít přechodu na léčbu systémovou. K fixní kombinaci seretidu 500/50 je možno kombinaci s flixotidem navýšit dávku fluticasonu bez současného zvýšení dávky salmeterolem. Totéž je použitelné u malých dětí s nekontrolovaným astmatem, kde chceme kombinovat střední dávku fluticasonu se salmeterolem – použijeme sprayový seretid v kombinaci s flixotidem a nemusíme tak zbytečně zvyšovat dávku salmeterolu.

Uvedení „staré molekuly“ – fluticasonu – „v novém kabátě“ ve formě spraye na nás trh tak výrazně rozšiřuje možnosti léčby astmatu zejména malých dětí a zajišťuje i možnost plynulého přechodu na kombinace se steroidy i setřícičními léky – salmeterolem. Flixotide v inhalátoru Diskus umožňuje také navýšení dávky pro pacienty vyžadující vyšší dávky steroidů při kombinované léčbě.

Literatura: GINA 2006

# Lokální farmakokinetika inhalačních kortikosteroidů

MUDr. Jiří Slíva

Farmakologický ústav, 2. a 3. LF UK

NEUMM 2007; 1: 24–27

## Úvod

Glukokortikoidy jsou známé svým protizánětlivým a imunosupresivním účinkem prostřednictvím indukce či naopak suprese specifických genů zapojených v těchto procesech. Jsou tak schopny inhibovat transkripcí zánětlivých cytokinů či naopak stimulovat syntézu protizánětlivých proteinů.

Protizánětlivý účinek kortikosteroidů je v léčbě bronchialního astmatu využíván již po více než 50 let. I přes jejich neoddiskutovatelný terapeutický přínos je však třeba pečlivě vážit jejich podávání s ohledem na výskyt možných nežádoucích účinků. V roce 1972 byl uveden na trh první z inhalačních kortikosteroidů – beclomethason, s čímž bylo spojeno i nemalé očekávání eliminace či alesoň významné minimalizace systémových účinků. Ačkoliv od té doby byly vyvinuty novější kortikoidy s mnohdy nemalými odlišnými farmakokinetickými odlišnostmi, zůstává stále nezodpovězenou otázkou, zda-li např. u těžkých astmatiků jsou nežádoucí účinky systémového charakteru dány právě aplikací inhalačních forem kortikosteroidů. Přičinou této otázky bez spolehlivé odpovědi je především současná medikace perorálními i inhalačními formami u pacientů s těžkým astmatem (je tedy obtížné definovat původ kortikosteroidu vyvolávajícího NÚ).

I přesto však hlavní ambicí inhalačních kortikosteroidů je vyvolat co možná nejsilnější a zároveň nejsetrvalejší protizánětlivý účinek ve stěně průdušek, a to za současně minimalizace systémové biologické dostupnosti, čili dosažení co možná nejnižšího poměru „risk to benefit“.

Jednotlivé typy v klinické praxi používaných molekul se však navzájem více či méně liší nejenom svojí strukturou, ale i základními farmakokinetickými či farmakodynamickými vlastnostmi, od kterých se nakonec odvíjí i jejich samotné indikační portfolio či výskyt nežádoucích účinků. V léčbě astmatických pacientů dnes inhalační kortikosteroidy představují lék volby a vzhledem k jejich prokázanému synergickému působení s agonisty adrenergních beta-2 receptorů byly do klinické praxe uvedeny i jejich fixní kombinace. V rámci této kombinaci jsou v České republice využívány molekuly budesonidu (se salbutamolem) a fluticasonu (se salmeterolem). Z ostatních inhalačních kortikosteroidů jsou v České republice registrovány beclomethason, mometasolon a ciclesonid (v zahraničí dále např. flunisolid, triamcinolon, betamethason aj.).

S ohledem na výsledky klinických studií byla mezi jednotlivými molekulami kortikosteroidů užívaných v léčbě bronchiálního astmatu zjištěna rozdílná účinnost [1]. Nicméně následující studie poukazují na možnost vyvážení

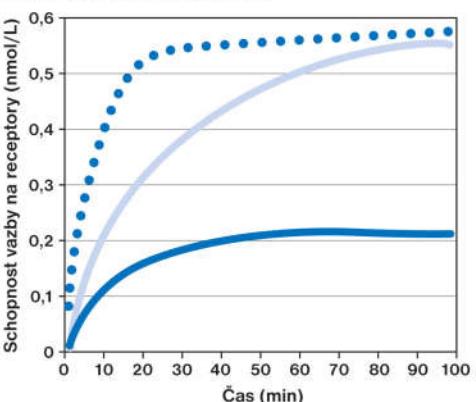
slabšího účinku dané molekuly zvýšením její celkové dávky [2].

## Lokální (receptorová) farmakokinetika

Zatímco některé z kortikosteroidů jsou podávány již přímo ve formě aktivně působících látek, u některých látek dochází k aktivaci až při kontaktu s bronchy. Tato aktivace se týká např. beclomethasonu dipropionatu, který se aktivuje na 17-monopropionat či ciclesonidu, jenž je konvertován na C21-des-methylpropionyl-ciclesonid.

S ohledem na receptorovou kinetiku jistě bude zajímavý pohled na již zmínované konkurenčty fluticason a budesonid, a to především z hlediska jejich schopnosti vázat se na cílové receptory. Z vazebné studie prováděné s oběma těmito látkami je zřejmě pozvolnější navázání se budesonidu k cílovému receptoru, avšak na straně druhé je rychlejší než v případě dexamethasonu. S odstupem jedné hodiny už mezi fluticasonom a budesonidem nebyl významnější rozdíl, naproti tomu dexamethason obsadil cílové receptory maximálně z jedné třetiny. Zjištěné asociační konstanty byly  $27,4 \times 10^5$  l/mol/min pro fluticason propionat,  $19,0 \times 10^5$  l/mol/min pro budesonid a  $9,6 \times 10^5$  l/mol/min pro dexamethason – viz obrázek č. 1 [3].

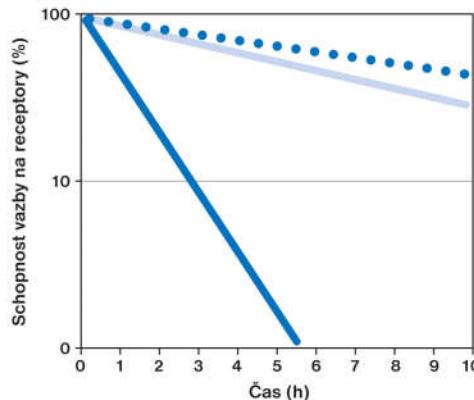
**Obrázek 1: Vazba glukokortikoidů na glukokortikoidní receptory v plicích (nahoru fluticason, uprostřed budesonid, dole dexamethason)**



Zatímco asociační konstanta viceméně uvádí ochotu dané látky vázat se na cílovou strukturu, a tedy do jisté míry vyslovídá o možném nastupu klinicky patrného účinku, disociační konstanta naopak vyslovídá o době jeho trvání. Disociace glukokortikoidů přitom podléhá kinetice 1. řádu. Budesonid disociuje z vazby na receptor podstatně rychleji, než-li fluticason propionat (disociační konstanty –  $k_d$ :  $25 \times 10^{-4}$  a  $15 \times 10^{-4}$  l/min), avšak na druhou stranu je

komplex receptor-budesonid stabilnější, než tomu je v případě dexamethasonu – viz obrázek č. 2 [3].

**Obrázek 2: Disociace glukokortikoidů z glukokortikoidních receptorů v plicích (nahoře fluticason, uprostřed budesonid, dole dexamethason)**



Biologický poločas komplexu receptor-účinná látka je analogicky delší v případě fluticason propionatu (7,7 h), a naopak kratší v případě budesonidu (4,6 h) [3].

Na základě uvedených disociačních a asociačních konstant lzeypočítat i disociační konstantu v ustáleném stavu,  $K_D$ . Zatímco pro dexamethason má hodnotu nejvyšší – 11,25 nmol/l (z důvodu pomalé vazby na receptor a poměrně rychlé disociace), u budesonidu dosahuje hodnoty pouze 1,32 nmol/l a v případě fluticason propionatu 0,55 nmol/l [3]. Tyto hodnoty úzce korelují i se starší studií, ve které  $K_D$  dexamethasonu bylo 9,36 nmol/l a v případě fluticason propionatu 0,49 nmol/l [4].

Receptorová afinita je jednoznačně nejnižší v případě dexamethasonu. Vztahemeli pak afinitu budesonidu právě k afinitě dexamethasonu, zjistíme, že budesonid ji má přibližně 8,5× vyšší, avšak přesto dosahuje přibližně pouze poloviny v porovnání s fluticason propionatem [3].

Uvedená receptorová kinetika zmíněných sloučenin však popisuje prakticky pouze modelovou situaci a nevyplývá o klinické účnosti, která může být dále ovlivněna řadou dalších faktorů. Zmiňované ukazatele poukazují na vyšší potenciál fluticasonu, který je pravděpodobně dále umocněn distribucí v dolních cestách dýchacích. Po aplikaci je totiž distribuován převážně v centrálních oblastech plic, a to až 3–4 násobně oproti periferii, kde je naopak

jeho koncentrace přibližně 10x vyšší než v periferní krvi. Tato poměrně vysoká schopnost retence v plicích s minimálním přesunem do krevního řečiště je pravděpodobně zodpovědná za výrazně lokální protizánětlivý účinek [5]. Toto pozorování tak úzce koreluje i se zjištěnou plicní biologickou dostupností podaných kortikosteroidů.

U některých kortikosteroidů je rovněž popisována schopnost vytvářet vlastní dočasná depona v plicní tkáni. V tomto kontextu je nejčastěji zmiňován budesonid. Experimentálními studiemi se však rovněž prokázalo, že velikost vytvářeného depona koreluje s užitým inhalačním systémem, nacvičenou inhalační technikou a věkem pacienta [6–7].

### Kombinace s beta-2 agonisty

S ohledem na výše zmíněná a na současnou klinickou oblibu kombinací inhalačních kortikosteroidů s beta-2 mimetiky zmiňme alespoň heslovitě předpokládané farmakologické pozadí této terapeuticky slibné kombinace.

#### Význam beta-2 mimetik (vyjma bronchodilatace) [8]:

- stabilizace mastocytů
- inhibice uvolňování mediátorů z eosinofilů, makrofágů, T-lymfocytů či neutrofilů
- inhibice exudace plazmy do lumina dýchacích cest
- inhibice uvolňování neuropeptidů (tachykinin) na zakončeních senzorických nervů

#### Význam kortikosteroidů ve vztahu k beta-2 agonistům [9]:

- zvýšení vaznosti agonistů na receptory
- snižení odbourávání receptorů
- pokles aktivity COMT
- snižený up-take mediátorů do presynaptického buttonu

### Poznámky k systémové farmakokinetice

Plicní biologická dostupnost, tedy množství absorbované látky do krevního oběhu přes stěnu plicních alveol, je nejvyšší pro flunisolid – 39 %, následovaný budesonidem – 28 %, triamcinolonem – 22 % a nakonec i propionatem fluticasonu – 16 %. Rozdílná je také schopnost vazat se na bílkoviny krevní plazmy. Nejnižší vazbu na bílkoviny má přitom triamcinolon (71 %), následuje jej flunisolid (80 %), budesonid (88 %) a fluticason propionát (90 %). [10].

Jistě velice zajímavá je i rozdílná lipofilita jednotlivých zástupců. V tomto ohledu vede fluticason propionat, následovaný beclomethasonem dipropionatem, budesonidem a triamcinolonem [11].

Tabulka 1: Základní ukazatele charakterizující interakci vybraných glukokortikoidů a jejich receptorů [3; 5]

	$k_1$ (l/mol/min)	$k_2$ (l/min)	KD (nmol/l)	Rel. rec. afinita	$t_{1/2}$ (h)
dexamethason	$9,6\text{--}12 \times 10^5$	$109\text{--}117 \times 10^{-4}$	9,36–11,25	100	1,0
budesonid	$18,9 \times 10^5$	$25 \times 10^{-4}$	1,32	855	4,6
fluticason propionat	$24\text{--}27,4 \times 10^5$	$12\text{--}14,9 \times 10^{-4}$	0,49–0,55	1900–2062	7,7–10

### Závěr

Na základě v literatuře dostupných publikací zabývajících se tématikou farmakokinetiky inhalačních kortikosteroidů jsou v tomto článku shrnutы základní parametry, které mají své důležité konsekvence nejenom při sledování účinnosti dané látky, ale zároveň mohou vypořádat o možném riziku případných nežádoucích účinků.

### Literatura

- Kelly HW. Comparison of inhaled corticosteroids. Ann.Pharmacother. 1998; 32:220-232.
- Kelly HW. Establishing a therapeutic index for the inhaled corticosteroids: part I. Pharmacokinetic/pharmacodynamic comparison of the inhaled corticosteroids. J.Allergy Clin.Immunol. 1998; 102:S36-S51.
- Esmailpour N, Hogger P, Rohdewald P. Binding kinetics of budesonide to the human glucocorticoid receptor. Eur.J.Pharm.Sci. 1998; 6:219-223.
- Hogger P, Rohdewald P. Binding kinetics of fluticasone propionate to the human glucocorticoid receptor. Steroids 1994; 59:597-602.
- Esmailpour N, Hogger P, Rabe KF, Heitmann U, Nakashima M, Rohdewald P. Distribution of inhaled fluticasone propionate between human lung tissue and serum in vivo. Eur.Respir.J. 1997; 10:1496-1499.
- Newman SP, Steed K, Hooper G, et al. Comparison of gamma scintigraphy and a pharmacokinetic technique for assessing pulmonary deposition of terbutaline sulphate delivered by pressurised metered dose inhaler. Pharm Res 1995; 2:231-6.
- Donnelly R, Seale JP. Clinical pharmacokinetics of inhaled budesonide. Clin Pharmacokinet. 2001; 6:427-440.
- Hanania NA, Moore RH. Anti-inflammatory activities of beta-2-agonists. Curr Drug Targets Inflamm Allergy. 2004; 3:271-277.
- Pauwels R. Effect of corticosteroids on the action of sympathomimetics. Bull Eur Physiopathol Respir. 1985; 5:53-55.
- Derendorf H, Hochhaus G, Meibohm B, Mollmann H, Barth J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids. J.Allergy Clin.Immunol. 1998; 101:S440-S446.
- Johnson M. Development of fluticasone propionate and comparison with other inhaled corticosteroids. J.Allergy Clin.Immunol. 1998; 101:S434-S439.

## Využijte novou efektivní formu inzerce – aktivní inzerát ADVERT KVÍZ

Duplicítní obrazový podklad se zakomponovanými rozdíly, které má čtenář identifikovat.

Tím se delší dobu koncentruje na obsah inzerce a vizuálně pracuje s grafickými prvky inzerční strany. Tak se zvýší vliv grafické „brand image“ propagovaného produktu ve srovnání s klasickou inzercí.



# Androgenní suplementace při hypogonadismu

doc. MUDr. Miroslav Hanuš, CSc.

Urocentrum Praha

NEUMM 2007; 1: 28-28

Prakticky jediným perorálním lékem, používaným při léčbě primárního nebo sekundárního hypogonadismu, je testosteronundekanoát, který je na trhu dostupný již více než 20 let. Hypogonadismus pozdního nástupu (LOH) stárnoucích mužů je jednou z nejčastějších indikací léčby v urologické ambulantní péči.

Stávající preparát, používaný v České republice pod názvem Undestor, bylo nutno skladovat v chladničce, což vytvářelo nepříznivé situace pro nemocné, kteří se dlouhodobě léčili. Léčebný algoritmus obvykle známený pro nemocného vzít lék 3x denně, ale z důvodu nedostupnosti správného uložení nebyly vždy dodržovány doporučené podmínky léčby. Nyní přichází na nás trh nová forma Undestoru (pod stejným názvem), u níž byl na místo kyseliny olejové použit jako solvent ricinový olej a propylenglykolmonolaurát. Tím bylo dosaženo stability preparátu za pokojových podmínek a odstraněna nutnost skladování léku v chladničce.

Srovnávací studie obou preparátů prokázaly, že jejich biologická účinnost a degradabilita jsou srovnatelné. To znamená, že není třeba měnit léčebný režim při přechodu na nový preparát, a také že stávající zkušenosť s léčbou, ať již empirické nebo studijní, lze plně využít při indikaci nového preparátu.

Proti dosavadnímu balení (60 tobolk v lahvičce) je nyní balení praktičtější, obsahuje 10 želatinových tobolkek v blistru zatavených v hliníkovém sáčku. Jedno preskripcní balení obsahuje 60 tobolek, tedy stejný počet jako dříve. Tato forma umožňuje intimnější aplikaci a snadnější manipulaci. Důležité je, že nová léková forma je cenou stejná jako předchozí.

Vzhledem k lipofilní povaze preparátu je vhodné jej užívat současně s jídlem bohatším na tuky. Tím je zaručena dokonalejší absorpcie preparátu.

Preparát indikovaný u seniorů s ověřeným biochemickým hypogonadismem má při dostatečně dlouhém podá-

vání v dostatečných dávkách (obvykle 40-40-40 mg, event. vyšších) prokazatelný příznivý vliv na typické projevy LOH (zlepšení mineralizace kostí, příznivější BMI směrem k muskulární složce, ale i psychické zlepšení kognitivních funkcí, libida a nálady vůbec).

Problematika kvality života u mužů po paděsátce („aging male“) je a bude vzhledem stárnutí naší populace stále aktuálnější. V důsledku soustředěné spolupráce lékařů (urologů a praktických lékařů) máme zato, že je již dnes vytvořeno slušné povědomí o LOH syndromu, jeho nástupu, diagnostice a léčbě. Proto všem těmto lékařům, ale především pacientům, přijde nová forma preparátu velmi vhod.

**doc. MUDr. Miroslav Hanuš, CSc.**

Urocentrum, Karlovo náměstí 3, Praha 2, 120 00  
e-mail: hanus@urocentrum.cz

## Literatura

1. Bagchus WM, Houwing NS, Schnabel P, Thomsen T. Effect of meal composition on serum testosterone levels after oral administration of Andriol Testocaps. Aging Male 2004; 7: 24
2. Bagchus WM, Hust R, Maris F, Schnabel PG, Houwing NS. Important effect of food on the bioavailability of oral testosterone undecanoate. Pharmacotherapy 2003; 23: 319-325
3. Bagchus WM, Mink CPA, Maris F, Houwing NS. Bioequivalence of Andriol and Andriol Testocaps. Aging Male 2001; 4: 259
4. Houwing NS, Maris F, Schnabel PG, Bagchus WM. Pharmacokinetic study in women of three different doses of a new formulation of oral testosterone undecanoate, Andriol Testocaps. Pharmacotherapy 2003; 23: 1257-1265
5. Kohn F-M, Schill W-B. A new oral formulation of testosterone undecanoate. World J Urol 2003; 21: 311-315
6. Shackelford DM, et al. Contribution of lymphatically transported testosterone undecanoate to the systemic exposure of testosterone after oral administration of two Andriol formulations in conscious lymph duct-cannulated dogs. J Pharmacol Exp Ther 2003; 306: 925-933



# Darifenacin - selektivní antagonista muskarinových M<sub>3</sub> receptorů v léčbě hyperaktivního močového měchýře (overactive bladder, OAB)

MUDr. JIŘÍ SLÍVA<sup>1</sup>; MUDr. JURAJ MINÁRIK<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Farmakologický ústav 2. a 3. LF UK, Praha; <sup>2</sup>New EU Magazine of Medicine

NEUMM 2007; 1: 30-34

## Úvod

Darifenacin hydrobromid je kompetitivní, specifický a účinný antagonist cholinergních muskarinových receptorů s vysokou afinitou především k podtypu M<sub>3</sub>. Chemicky se jedná o ((S)-[2-(2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)ethyl]-3-pyrrolidinyl)-2,2-diphenylacetamid.

Obrázek 1: Molekulární struktura darifenacigu



Darifenacin je velice účinný v léčbě nutkání na malou stranu, inkontinence či zvýšené frekvence močení u pacientů s diagnózou hyperaktivního močového měchýře, jejíž prevalence v běžné populaci ve věku nad 40 let je udávána u 16 % obyvatel [1]. Zvyšuje se však s věkem, a tak u osob nad 75 let je ji postiženo až 31–42 % obyvatel [2].

## Farmakokinetické vlastnosti

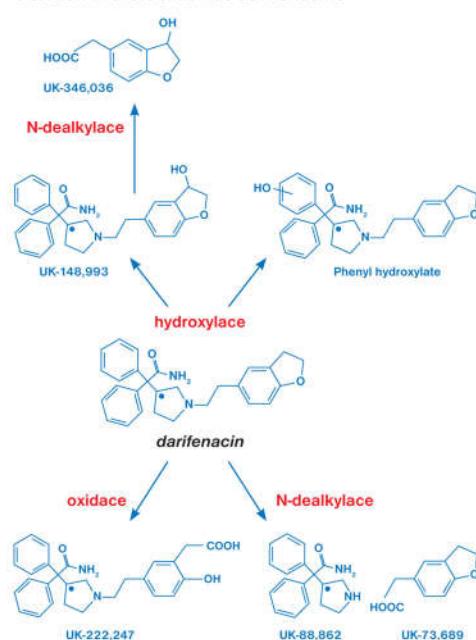
Obvyklý nástup klinického účinku setrvalejšího charakteru je při perorálním užívání tablet s různým uvolňováním s obsahem 7,5 a 15 mg kolem 2 týdnů [6].

Biologická dostupnost darifenacigu se po perorálním podání pohybuje v rozmezí 15,4–18,6 % při podání 7,5, respektive 15 mg. Při aplikaci 30 mg se tato hodnota zvýší až na 24,8 %. Nižší biologická dostupnost však byla např. zřejmá u japonských mužů (nižší až o 55,5 %). Zatímco příjem potravy ji obvykle neovlivňuje, je třeba brát v potaz její možný nárušt při současném využití inhibitorů CYP3A4.

V krevní plazmě je až 98 % vstřebaného množství darifenacigu vázáno na kyselý alfa-1 glikoprotein. Distribuční objem (V<sub>d</sub>) dosahuje při ustáleném stavu hodnoty 163,4 litrů. Analogický údaj týkající se hydroxylovaného metabolitu darifenacigu (UK-148,993) činí 499 litrů [3].

Darifenacin podléhá velice intenzivnímu metabolismu v játrech, a to především cestou cytochromů P450 3A4 a 2D6 a odvijí se třemi základními cestami – monohydroxylaci, oxidaci dihydrobenzofuranu s otevřením kruhu či N-dealkylaci – viz. obrázek č. 2 [3].

Obrázek 2: Metabolismus darifenacigu



V současnosti je známo 5 subtypů muskarinových receptorů (M<sub>1</sub>–M<sub>5</sub>) a dva postreceptorové systémy druhých poslů. Subtypy receptorů M<sub>1</sub>, M<sub>3</sub> a M<sub>5</sub> využívají tzv. stimulační cestu zvýšení hladiny inositoltrifosátu stimulací fosfolipáz C s rezultujícím zvýšením intracelulární koncentrace iontů vápníku. Subtypy receptorů M<sub>2</sub> a M<sub>4</sub> využívají tzv. inhibiční cestu, kdy inhibici adenylátyklázy snižuje tvorbu cAMP.

Jednotlivé subtypy muskarinových receptorů se vyskytují v různé míře ve všech orgánech inervovaných parasympatickou částí vegetativního nervového systému – tabulka č. 1.

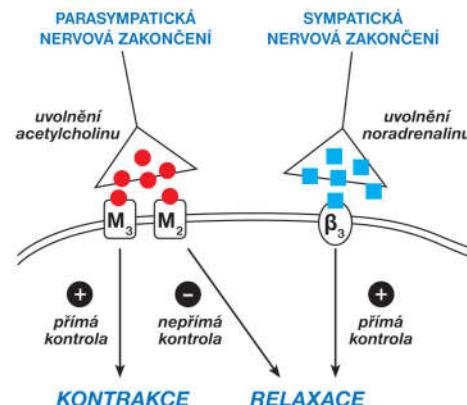
Tabulka č. 1: Nejvýznamnější lokalizace subtypů muskarinových receptorů

M <sub>1</sub>	CNS (kůra a hippocampus), slinné žlázy
M <sub>2</sub>	Srdce, hladké svaly
M <sub>3</sub>	Hladké svaly, slinné žlázy
M <sub>4</sub>	CNS (striatum)
M <sub>5</sub>	CNS (substancia nigra), oko

Uroselektivita antimuskariniku by tedy mohla být definována jako relativní poměr mezi žádoucím ovlivněním detrusoru blokádou receptorů M<sub>3</sub> (zvýšení kapacity močového měchýře, snížení urgencí) a nežádoucími účinky (sucho v ústech, zácpa, tachykardie, poruchy akomodace).

Zatímco v močovém měchýři se nachází všechny 5 subtypy muskarinových receptorů, ve svalovině detrusoru nacházíme pouze subtypy M<sub>2</sub> a M<sub>3</sub> v poměru cca 70–80 % : 20–30 %. Počet receptorů však nemá klinickou relevanci, protože právě M<sub>3</sub> subtyp považujeme za primární mediátor kontrakce detrusoru za normálních okolností i při OAB. Role subtypu M<sub>2</sub> v močovém měchýři nebyla ještě plně objasněna, připisuje se mu podpůrná permisivní role při kontrakci. V poslední době se také diskutuje aktivita urotelu, jemuž se rovněž připisuje schopnost sekreci ACh a možnost signalizace plnění měchýře zprostředkováné nervovými svazky uloženými suburotelálně, kde se také uplatňují subtypy M<sub>2</sub> a M<sub>3</sub>. Rozdílnou úlohu muskarinových receptorů při OAB zachycuje obrázek č. 4.

Obrázek 4: Vegetativní inervace močového měchýře



V případě močového měchýře je výsledkem uvolnění ACh do synaptické štěrbiny a jeho navázání na muskarinové receptory kontrakce hladké svaloviny detrusoru. Jedním z terapeutických cílů léčby hyperaktivity detrusoru je tedy blokáda stimulačního účinku ACh na detrusor antimuskariniky.

Antimuskarinika se v léčbě OAB využívají již desítky let a o jejich účinnosti v této indikaci není pochyb. Jsou rovněž známa i typická úskalí této léčby, a to nežádoucí účinky ve smyslu ovlivnění slinných žláz, srdeční činnosti, peristaltiky, akomodace a kognitivních funkcí, vyvolaných blokádou muskarinových receptorů M<sub>1</sub>, M<sub>4</sub> a M<sub>5</sub> mimo urogenitální trakt. Tyto vedlejší účinky vedou k nízké compliance pacientů a často k přerušení léčby. Proto se výzkumníci při vývoji nových přístupů zaměřili na potlačení těchto nežádoucích účinků při zachování účinků terapeutických. Tato oblast leží někde mezi dvěma křivkami na obrázku č. 3.

Obrázek 3: Žádoucí a nežádoucí účinky antimuskarinik



Jak je patrné ze zvěřecích modelů, oxybutynin a solifenacín jsou středně a trospium s tolterodinem nejsou vůbec M<sub>3</sub> selektivní. Jediným skutečně M<sub>3</sub> selektivním blokátorem M<sub>3</sub> receptorů je darifenacin, jenž je cca 60× selektivnější k M<sub>3</sub> než k M<sub>2</sub>.

Nejnámější nežádoucí účinek anticholinergik je sucho v ústech způsobené sníženou sekreční aktivitou mukózních a serózních buněk ve slinných žlázách. Mediátorem snížení produkce slin je blokáda subtypů M<sub>1</sub> a M<sub>3</sub>. Zjištěnýho výplývá, že pokud chceme jakýmkoliv antimuskarinikem snížit aktivitu detrusoru blokádou subtypu M<sub>3</sub>, způsobíme tím v jisté míře vždy i snížení produkce slin.

Analogicky v gastrointestinálním traktu můžeme jejich blokádou s výskytem především subtypů M<sub>2</sub> a M<sub>3</sub> vyvolat zácpu jak zpomalením peristaltiky, tak snížením sekrece žlásek slizovitého epitelu.

Podobná situace nastane v oku, kde dominuje receptor  $M_3$  a jeho blokádou dochází k ovlivnění akomodace, snížení produkce slz a zvětšení průměru pupily.

Dalším známým, ač klinicky méně významným vedlejším účinkem je ovlivnění srdečních funkcí blokádou subtypu  $M_2$ . ACh přes subtyp receptoru  $M_2$  způsobuje v sinoatriálním uzlu zpomalení spontánní depolarizace, a tím zpomalení srdeční frekvence. V buňkách srdečních síní zkracuje délku akčního potenciálu a stejně jako v srdečních komorách snižuje kontraktilitu. Výsledkem blokády  $M_2$  receptoru anticholinergiky může být tachykardie a palpitace.

Negativní ovlivnění kognitivních funkcí blokádou subtypu  $M_3$  anticholinergiky v kůře mozkové je významné zejména u starších pacientů [18]. Blokáda  $M_3$  receptoru v CNS může způsobovat i halucinace a zmatenosť. Na základě stanovení inhibičních konstant v různých studiích byla stanovena 9krát vyšší  $M_3$  selektivita darifenacinu



oproti subtypu  $M_1$  (poměr 9:1). Oxybutynin ani trospium nejsou příliš selektivní, poměr síly blokády  $M_3:M_1$  byl 1,5:1 a 1,6:1. Tolterodin a solifenacin jsou neselektivní v poměru 0,6:1 a 1:1. Darifenacin se tak jeví jako lék, jenž nejméně ovlivňuje  $M_1$  receptor.

### **Darifenacin – účinnost**

Ve 12týdenní multicentrické randomizované dvojitě zaslepené placebem kontrolované studii Haaba a kol. hodnotící účinnost darifenacigu u 439 pacientů s OAB bylo ve skupinách léčených darifenacinem v dávkách 7,5 mg a 15 mg denně dosaženo statisticky významného snížení počtu inkontinenči až o 70 % – viz obrázek č. 3. Snižil se také počet mikcí, počet urgentních episod, závažných urgencí a nočních probuzení či se omezila potřeba měnit prádlo kvůli inkontinenči, a to již od 2. týdne po zahájení léčby.

Při terapii darifenacinem se ve studii Cardoza a kol. prokázal příznivý vliv na nově zaváděný klinický parametr – Warning time, t.j. dobu mezi urgencí a mikcí. Většina pacientů pozorovala zlepšení o více než 30 % již od druhého týdne léčby.

Ve dvojitě zaslepené randomizované cross-over studii Chapplehu a kol. u 65 pacientů s OAB byl darifenacin v dávkování 7,5 a 15 mg denně srovnáván s oxybutyninem aplikovaným v dávce 2,5 mg třikrát denně. Darifenacin prokázal srovnatelný efekt na urodynamické parametry, způsoboval však méně sucha v ústech než oxybutynin.

### **Darifenacin – lékové interakce**

Jak bylo zmíněno v odstavci pojednávajícím o farmakokinetice darifenacingu, hlavním místem jeho metabolizace jsou cytochromy 3A4 a 2D6. Z toho důvodu může být jeho plazmatická koncentrace ovlivněna inhibitory, respektive induktory těchto enzymatických struktur. Kromě toho samotný darifenacin ve studiích *in vitro* snižoval aktivitu cytochromu 3A4 (59–89 % inhibice při koncentraci 100  $\mu\text{mol/l}$ ), což přirozeně může vyústit v nárůst plazmatických hladin koadministrovaných léčiv, které jsou přirozenými substráty tohoto enzymu. Darifenacin však působí i jako středně silný inhibitor 2D6.

### **Darifenacin – bezpečnost a snášenlivost**

V klinických hodnoceních zaměřených na potvrzení bezpečnosti darifenacingu se ukázalo, že terapie darifenacinem aplikovaným v dávkách 3,75 – 15 mg denně nemá negativní vliv na kognitivní funkce (výbavnost paměti, rychlosť reakčního času při výběru objektů, čas zpoždění ve výbavnosti slovní zásoby) a neovlivňuje srdeční frekvenci (neprodukuje QTc interval). Jak kardiovaskulární, tak i CNS bezpečnostní profil byl srovnatelný s placebem [5, 6, 10, 11, 16, 17].

Podle SPC je nejčastějším nežádoucím účinkem sucho v ústech a zácpa. Tyto anticholinergní účinky jsou závislé na dávce. Počet pacientů, kteří z důvodu těchto

**ActiMed<sup>TM</sup>**

Aktivní edukační programy pro farmaceutické firmy

[Www.ActiMed.cz](http://www.ActiMed.cz)

nežádoucích účinků přerušili léčbu, je nicméně velmi nízký (pouze 1 %).

### Darifenacin – kvalita života

Léčba darifenacinem podávaným v dávkách 7,5 mg a 15 mg byla ve srovnání s placebo doprovázena statisticky významným zlepšením v některých aspektech kvality života stanovených pomocí Kings Health dotazníku v metaanalýze ze tří klinických studií (n = 1 887) Chappleho a kol. Darifenacin v obou dávkách byl významně lepší oproti placebo v šesti parametrech:

- vliv (dopad) inkontinencie
- sociální limitace
- limitace v zaměstnání
- fyzická limitace
- emoční stav
- náročnost opatření.

Pacienti na darifenacelu uváděli také významně větší spokojenosť s léčbou (57 % versus 40 %, p < 0,001), větší

preferenci darifenacelu oproti předcházející léčbě (71 % versus 58 %, p = 0,013) a vyšší ochotu znovu užít darifenacel (69 % v. 56 %, p = 0,002) než pacienti na placebo.

### Závěr

Darifenacin (v ČR registrován společností Novartis pod názvem EMSELEX® 7,5 mg a EMSELEX® 15 mg) je moderní, vysoce selektivním blokátorem muskarinových M<sub>3</sub> receptorů podávaným jednou denně. Je srovnatelně účinný jako neselektivní anticholinergní preparáty, vzhledem ke své uroselektivitě však vyvolává méně vedlejších účinků spojených s blokádou jiných subtypů muskarinových receptorů. Je proto vhodnou léčbou hyperaktivního močového měchýře a smíšené inkontinence především u starších lidí a pacientů s výskytom či zvýšeným rizikem výskytu nežádoucích anticholinergních účinků.

**MUDr. Jiří Slíva<sup>1</sup>; MUDr. Juraj Minárik<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Farmakologický ústav 2. a 3. LF UK, Praha  
<sup>2</sup> New EU Magazine of Medicine

### LITERATURA

1. Goepel M, Hoffmann JA, Piro M, et al. Prevalence and physician awareness of symptoms of urinary bladder dysfunction. Eur Urol. 2002; 41:234-239.
2. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. BJU Int 2001; 87:760-766.
3. Kerbusch T, Wahlby U, Milligan PA, et al: Population pharmacokinetic modelling of darifenacin and its hydroxylated metabolite using pooled data, incorporating saturable first-pass metabolism, CYP2D6 genotype and formulation-dependent bioavailability. Br J Clin Pharmacol 2003; 56:639-652.
4. Kerbusch T, Wahlby U, Milligan PA, et al: Population pharmacokinetic modelling of darifenacin and its hydroxylated metabolite using pooled data, incorporating saturable first-pass metabolism, CYP2D6 genotype and formulation-dependent bioavailability. Br J Clin Pharmacol 2003; 56:639-652.
5. Chapple C, Steers W, Norton P, et al. A pooled analysis of three phase III studies to investigate the efficacy, tolerability and safety of darifenacin, a muscarinic M3 selective receptor antagonist, in the treatment of overactive bladder. BJU Int 2005 13th 2005.
6. Haab F, Stewart L, Dwyer P, et al. Darifenacin, an M3 selective receptor antagonist, is an effective and well-tolerated once-daily treatment for overactive bladder. Eur Urol 2004;45:420-9.
7. Steers W, Corcos J, Foote J, Kralidis G. An investigation of dose titration with darifenacin, an M3 selective receptor antagonist. BJU Int 2005;94:580-6.
8. www.medscape.com
9. Zinner: Efficacy and Tolerability of darifenacin, muscarinic M<sub>3</sub> selective receptor antagonist compared with oxybutynin in the treatment of patients with overactive bladder. Abstract 378, ICS, Paris 2004
10. Lipton RB, Kolodner K, Wesnes K. Assessment of cognitive function of the elderly population: effects of darifenacin. J Urol 2005;173:493-8.
11. Nichols E, Colli E, Göka J, Wesnes K. Darifenacin demonstrated no adverse effect on cognitive and cardiac function: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Neurourol Urodyn 2001;20 (Abstract 354).
12. Hill, Khullar Dose response with darifenacin, a novel once-daily M<sub>3</sub> selective receptor antagonist for the treatment of overactive bladder. Results of a fixed doses : international Urogynecology Journal 6th July 2005
13. Napier C, Gupta P. Prezentováno na 32. International Continence Society Annual Meeting, 27-29. srpna 2002, Abstrakt 445
14. Wallis RM, Napier CM. Muscarinic antagonists in development for disorders of smooth muscle function. Life Sci 1999;64:395-401.
15. Cardozo L, Dixon A. Increased warning time with darifenacin: A new concept in the management of urinary urgency. J Urol 2005;173:1214-8.
16. Kay G. The M<sub>3</sub> selective receptor antagonist darifenacin has no clinically relevant effect on cognition and cardiac function. Prog Urol 2004;14(Suppl 3):abstrakt A65.
17. Kay GG, Wesnes KA. Pharmacodynamic effects of darifenacin, a muscarinic M3 selective receptor antagonist for the treatment of overactive bladder, in healthy volunteers. BJU Int 2005;96:1055-62.
18. Ancelin ML, Artero S, Portet F et al. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. BMJ, doi:10.1136/bmj.38740.439664.DE (publikováno 1 února 2006)
19. Chapple CR, Abrams P. Comparison of darifenacin and oxybutynin in patients with overactive bladder: assessment of ambulatory urodynamics and impact on salivary flow. Eur Urol. 2005 Jul;48(1):102-9.
20. SPC přípravků EMSELEX® 7,5 mg a EMSELEX® 15 mg

# New EU MAGAZINE of MEDICINE

**Zaregistrujte si Vaši adresu pro bezplatné zasílání časopisu NEUMM!**

[www.neumm.cz](http://www.neumm.cz)

# Vývoj některých skupin léků v oblasti gynekologie a urologie

RNDr. HYNEK VALERIÁN, CSc.  
PharmDr. RADEK PROCHÁZKA, MBA  
IMS Health

NEUMM 2007; 1: 36-39

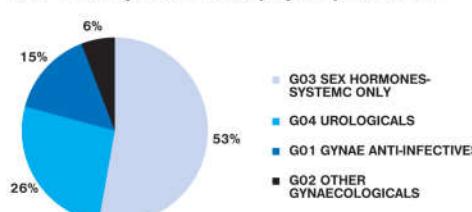
Rok 2006 znamenal pro celý farmaceutický trh stagnaci. Po několika letech růstu českého farmaceutického trhu jsme v roce 2006 – viděno očima IMS – zaznamenali významnou změnu: Poté, co se v posledním čtvrtletí roku 2005 snížilo tempo meziročního růstu velikosti trhu na jednociferné hodnoty, pokračoval trh v roce 2006 v útlumu, který v závěru loňského roku vyústil v pokles trhu meziročně o 0,5 % v korunovém vyjádření a měřeno v cenách výrobců. Přestože pokles prodeje za rok 2006 v počtu balení byl ještě výraznější, přibližně -4,1 % meziročně, prodeje v definovaných denních dávkách zaznamenaly mírný růst o 1,3 %.

## Jaká však byla situace v oblasti gynekologie a urologie?

V následujícím textu se tedy budeme věnovat podrobněji anatomicko-terapeutické skupině léků G, tedy lékům na urogenitální trakt a pohlavním hormonům, a podíváme se podrobněji i na některé její zajímavé segmenty.

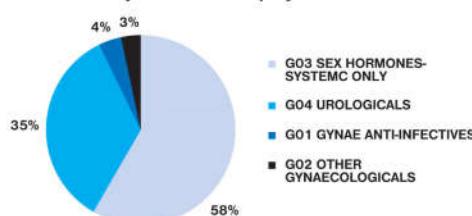
Na obratu léků ze skupiny G se podílejí přibližně 58% pohlavní hormony (převážně hormonální kontraceptiva), 35% urologika (léky na benigni hyperplázi prostaty, léky na erektilní dysfunkci a léky na inkontinenenci) a zbývajících 7 % představují gynekologická antiinfektiva a antiseptika a jiná gynekologika.

Graf 1: Prodeje léků ATC skupiny G v počtu balení



V celé ATC skupině G došlo v roce 2006 k uvedení 13 nových produktů v celkem 23 různých balení a 1 nového balení u přípravku přítomného na trhu již dříve. Nejvíce nových produktů bylo uvedeno na trh ve skupině urologických léků, hlavně pak léků na benigni hyperplázi prostaty (generik s aktivní látkou tamsulosinem (7 produktů) a finasteridem (1 produkt)) a ve skupině urologických léků vstoupil na trh také jeden nový lék na inkontinenenci. Zbývající 4 nové přípravky spadají do skupiny pohlavních hormonů. Pro porovnání se situaci v jiných skupinách si připomeňme, že v roce 2006 bylo na český farmaceutický trh uvedeno více než 190 nových přípravků.

Graf 2: Prodeje léků ATC skupiny G v Kč



Obrat léků ATC skupiny G v roce 2006 vzrostl oproti roku 2005 o 3,8 % a dosáhl hodnoty 2,8 miliardy Kč, což se v kontextu stagnujícího celkového trhu může jevit jako uspokojivý výsledek. Index vývoje prodejů skupiny G ukazuje, že roční finanční obrat této skupiny od roku 2002 vzrostl o téměř 35%, nárůst prodejů měřený v počtu balení nebo v denních dávkách (tam, kde lze denní dávku stanovit) ovšem nebyl zdaleka tak dynamický. Skupina z hlediska počtu prodaných balení v zásadě stagnuje a prodeje měřené v denních dávkách rostou pouze pozvolna.

Dne 14. 6. 2007 se konala v sídle 3. lékařské fakulty v Praze

## II. česko-slovenská farmakoekonomická konference.

V rámci odborného programu zazněla tato sdělení:

### Zahájení konference

(předseda: J. Švhovec, J. Bielik)

- Slavnostní zahájení konference – Šroub P (MZ ČR)
- Súčasné postavenie farmakoekonomiky v SR - Foltán V, Bielik J, Tomek D, Holomáň J
- Současné postavení farmakoekonomiky v ČR – Švhovec J, Doležal T, Skoupá J
- Vyhlášení ceny ČFES

### Náklady na terapii – cost-of-illness studie

(předseda: T. Doležal, D. Tomek)

- Náklady na terapii Bechtěrevovy nemoci v ČR – Skoupá J
- Náklady na terapii obtížně léčitelného astmatu – Doležal T
- Náklady na terapii srdečního selhání – Ondráčková B
- Náklady slepoty v ČR – Hájek P
- Náklady a přínosy vakcinace proti HPV – Minárik J
- Preskripcní omezení pro praktické lékaře – praktické dopady – Konštacký S

### Praktická aplikácia farmakoekonomiky na Slovensku – štúdie a modelovanie

(předseda: J. Skoupá, V. Foltán)

koekonomicke a klinické aspekty prednemocničnej reperfúznej liečby infarktu myokardu - Foltán V, Bielik J

- Nákladová efektivita inzulínového pera oproti injekčnej striekačke v liečbe DM – Bielik J, Ehsan N, Lacka J, Ondrejka P, Pastucha M
- Farmakoekonomika obezity – výsledky štúdie v podmienkach Slovenskej republiky – Borecký P, Bielik J, Tomek D, Lietava J, Návratová D, Némethyová Z, Minárik P
- Farmakoekonomický význam odporúčani liečby chronickej hepatitidy C - Lukáč M, Holomáň J, Glasa J
- Farmakoekonomika v onkológii – modelovanie nákladov na liečbu karcinómu prsníka v slovenských podmienkach – Tomek D

### Volná sdělení

(předseda: M. Prokeš, M. Lukáč)

- Vývoj a porovnání cen a úhrad léčiv v ČR a SR – Meszaros V
- Omezení spotřeb léků v ČR v roce 2006: Na čem jsme ušetřili? – Prokeš M
- Schizofrenie – nové trendy – Skoupá J

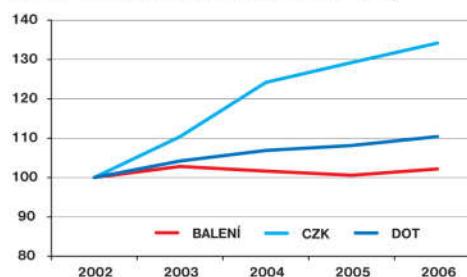
### Bolest a osteoporóza

(předseda: J. Minárik, J. Bielik)

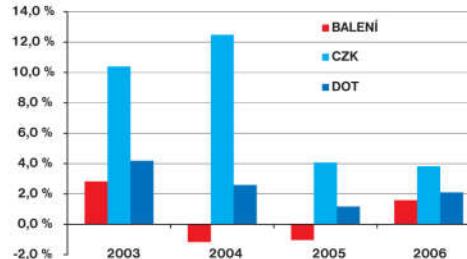
- Farmakoekonomika migrény – Sliva J
- Gastropatie z nesteroidních antirevmatik – Skoupá J
- Farmakoekonomika osteoporózy – Doležal T
- Dostávali v roce 2006 čeští pacienti se silnou bolestí méně léků? – Prokeš M

Další informace o přednáškách naleznete na [www.farmakoekonomika.cz](http://www.farmakoekonomika.cz) a [www.farmakoekonomika.sk](http://www.farmakoekonomika.sk).

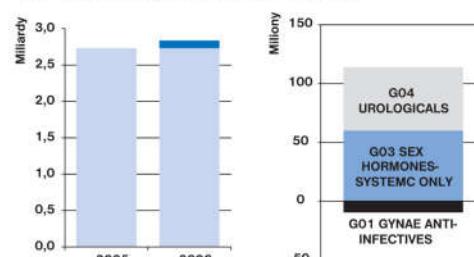
Graf 3: Vývoj prodejů léků ATC G (2002=100)



Graf 4: Meziroční růst prodejů léků skupiny G



Graf 5: Podíl skupin na růstu prodejů v Kč

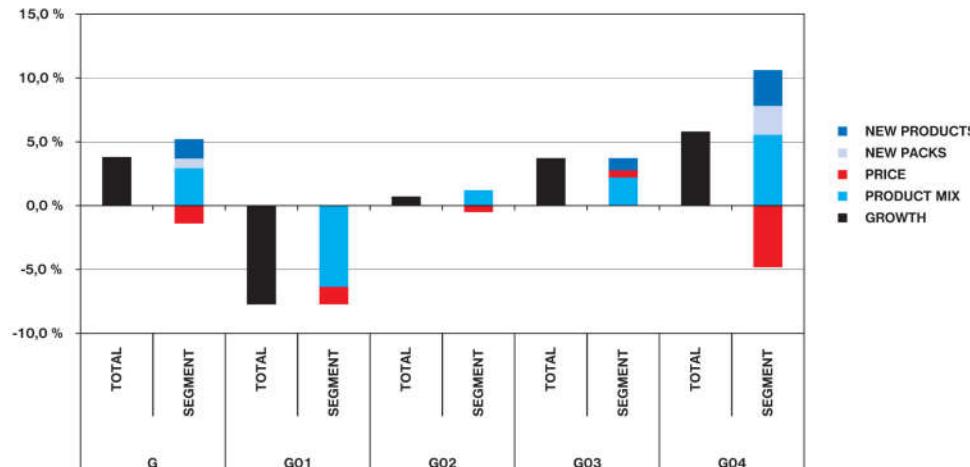


Rozhodující dvě skupiny, urologika a pohlavní hormony, přispěly k růstu skupiny v absolutní hodnotě srovnatelnou měrou. Procentuálně vyšší nárůst u urologií (G04) byl založen na příchodu nových produktů případně nových balení v roce 2006 a změně struktury spotřeby. Nárůst v důsledku těchto faktorů byl tlumen snížením průměrné ceny léků v této skupině, které dosáhlo přibližně 5 %. K mírnějšímu nárůstu došlo u skupiny pohlavních hormonů (G03), kde dominantní složkou byla změna struktury spotřeby a následovaná příspěvkem nových produktů a nepatrným nárůstem cen. Nárůst prodejů s jeho jednotlivými složkami pro gynekologická antiinfekční (G01) a ostatní gynekologika (G02) uvádíme pro úplnost bez podrobnějšího komentáře také. **Viz graf 6.**

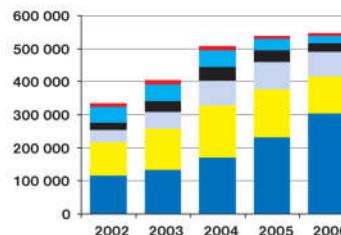
Z výše uvedeného podílu jednotlivých ATC2 skupin na celkových prodejích léků na urogenitální trakt a pohlavních hormonů vyplývá, že dění uvnitř této jednotlivých skupin bude mít na dynamiku celé ATC skupiny G rozdílný dopad. To je zřejmé z grafu, který ukazuje podíl jednotlivých podskupin na celkovém nárůstu prodejů ATC skupiny G.

Největší skupinou léků v rámci urologik tvoří léky na benigni hyperplázii prostata. Jak již bylo zmíněno v úvodu, vstup generických přípravků zaznamenal, po více než 20% meziročních nárůstech v letech 2003 a 2004 výrazné zpomalení (+6% v roce 2005 resp. +1% v roce 2006).

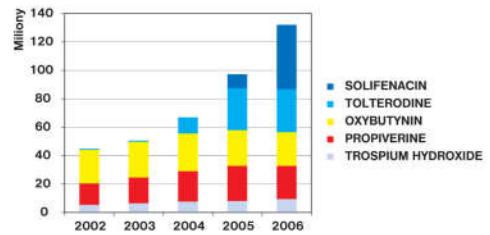
Graf 6: Složky růstu obratu



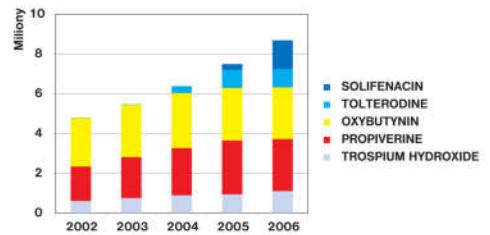
Graf 7: Vývoj prodejů přípravků na benigní hyperplázii prostaty (G04C1) v Kč



Graf 9: Vývoj prodejů přípravků na inkontinenenci (G04D4) v Kč

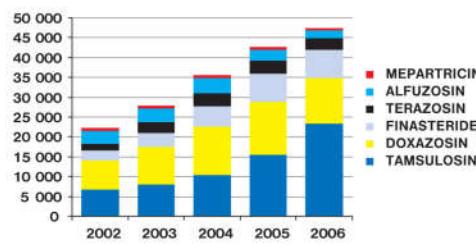


Graf 10: Vývoj prodejů přípravků na inkontinenenci (G04D4) v DOT



V této skupině je nejpoužívanější účinnou látkou je tamsulosin, jehož spotřeba vyjádřená ve finančním obratu vzrostla v posledních dvou letech o více než 30 %. Po vstupu generik v roce 2005 jsme zaznamenali významný, téměř 50 % meziroční nárůst DOT v posledních dvou letech. Zároveň došlo k výrazné cenové erozi a postupnému snižování úhrad téměř o 22 % mezi roky 2005 a 2006.

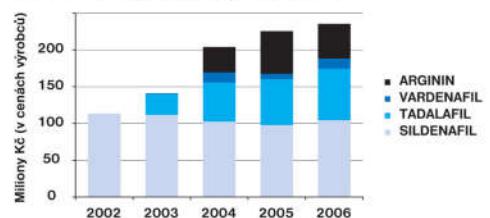
Graf 8: Vývoj prodejů přípravků na benigní hyperplázii prostaty (G04C1) v DOT



Neméně zajímavou skupinou jsou přípravky na inkontinenenci.

Skupina, která do roku 2003 včetně vykazovala pozvolný nárůst obratu, zaznamenala významně rychlejší růst od roku 2004 a dále, kdy meziroční tempo růstu prodejů ve třech po sobě jdoucích letech nekleslo pod 30 %. Tento nárůst začal s příchodem tolterodinu, látky již na trhu přítomné, tentokrát ve formě tobolek s prodluženým uvolňováním, v roce 2004. Další růst skupiny souvisí s příchodem přípravku založeného na aktivní látce solifenacín. Originální preparáty založené na těchto molekulách přinesly skupině močových spasmolytik nejenom nárůst finančního obratu odpovídající příchodu inovativních léků, ale také stabilní nárůst počtu denních dávek, které se umístily na trhu České republiky a uplatnily při léčbě inkontinenční.

Graf 11: Vývoj prodejů přípravků na ED



**Můžete nám na závěr shrnout kdy je  
Vaše služba pro pacienta vhodná?**

Doktor nonstop je ideální pro pacienty, u kterých se zdravotní problém se objeví mimo ordinacní hodiny ošetřujícího lékaře. Stejně tak pro pacienty, kteří nejsou schopni přijet do zdravotnického zařízení. Velmi rádi bychom oslovili pacienty, kteří nechtějí nebo nemohou trávit dlouhý čas čekáním v čekárně lékaře a pacienty, kteří se nechtějí s ohledem na charakter onemocnění dostat do styku s ostatními pacienty (přenosné choroby, atd.). Za velmi důležitou považujeme tuto službu pro ty, kteří potřebují konzultovat zdravotní problémy či léčbu s odborníkem.

***Mohli byste nám přiblížit jak vysoké jsou poplatky pro klienta a co to finančně znamená pokud se u Vás nechá pacient ošetřit a přitom není Vaším klientem?***

Jak už jsem řekl, náš projekt je zaměřen na rodiny s dětmi a prarodiči a výše poplatku je jasná z tabulky, kterou si dovoluji Vám poskytnout. (Viz tabulka 1)

Pokud se pacient nechce stát naším klientem, ale využije ošetření lékařem u sebe doma, za toto jednorázové zaplatí 2 310,- Kč včetně DPH. V tomto poplatku, stejně jako v klientských poplatcích, jsou již zahrnutы náklady na léky potřebné pro základní ošetření na místě.

Jedna z Vámi vyjmenovaných zásad je jednotné telefonní číslo pro celou Českou republiku. Znamená to, že poskytuje službu po celém území České republiky? Toto je naší vzdálenou vizi. V současné době běží ověřovací provoz v Praze. Prahu jsme zvolili jako nejjednodušší oblast pro zhodnocení životoschopnosti celého projektu díky vysoké hustotě lékařů i pacientů. Pokud zjistíme, že se projekt osvědčí, plánujeme rozšíření i do dalších měst.

Naše služba ale není rozhodně vhodná v případech přímého ohrožení života. V takových případech je nutné přivolat Záchrannou službu 155. **Služba „Doktor nonstop“ nenařazuje Záchrannou službu!!!**

**V závěru mi dovolte vyjádřit své přesvědčení, že v případě Doktor nonstop jde o novou službu na trhu, která, jak doufáme, bude díky svému charakteru tvorit v budoucnu jeden ze základních prvků v komplexu terénního ošetření nemocných.**

**MUDr. Rudolf Foglar, CSc.**

předseda představenstva

Doktor nonstop a.s.

Tel. +420 721 850 472

E-mail: rudolf.foglar@doktornonstop.cz

**Tabulka 1:**

Počet současně přihlášených členů	1	2	3	4	5	6
<b>Cena v Kč za 1 člena na měsíc (bez DPH)</b>	<b>350</b>	<b>330</b>	<b>250</b>	<b>230</b>	<b>200</b>	<b>180</b>
Cena v Kč za 1 člena na měsíc (včetně 5% DPH)	368	347	263	242	210	189
Počet bezplatných výjezdů	2	4	5	6	6	7
<b>Jednorázová roční platba v Kč za určený počet členů (včetně 5% DPH)</b>	<b>4,410</b>	<b>8,316</b>	<b>9,450</b>	<b>11,592</b>	<b>12,600</b>	<b>13,608</b>
Pravidelná měsíční platba v Kč za určený počet členů (včetně 5% DPH)	404	762	866	1,063	1,155	1,247

[www.mednews.cz](http://www.mednews.cz) | lékařský portál  
[www.pharmnews.cz](http://www.pharmnews.cz) | lékárnický portál



# Americké zkušenosti českého lékaře

MUDr. PETR SMEJKAL

EUMM 2006-2 44-46

## Vážení čtenáři,

posledně jsem se Vám pokusil přiblížit život amerického studenta medicíny po promoci, což byly z velké části osobní dojmy, dnes přidám trochu suchých fakt tykajících se pojistění a financí. To vás pochopitelně záčne zajímat až po završení atestace.

Lidé v USA navštíví lékaře v průměru 5 a půlkrát ročně, což je podstatně méně než ve zemích se státním systémem zdravotnictví, zato výdaje na zdravotnictví dosáhl 13 % GDP, což je nesrovnatelně více než ve většině rozvinutých zemí, stejně tak i nejvyssi zastoupenou soukromého sektoru na všech urovních. Průměrná doba hospitalizace byla v devadesátých letech 6 dnů a stále se snižuje. Absolventi zahraničních fakult představují více než pětinu amerických lékařů.

Z celkových výdajů na zdravotnictví, které neustále rostou hlavně v důsledku zvýšujícího se věku populace a pokroku v technologích, platí federální a státní vlády prostřednictvím státních pojišťoven Medicare a Medicaid v průměru na osobu 40 %, soukromé pojišťovny 31 %, sami

enti přispívají 28 % a charita se podílí 1%. Hospitalizovaní přirozeně nejdražší položkou (44 % výdajů).

Ova rozsáhlé programy státního zdravotního pojištění byly schváleny za vlády prezidenta Johnsona v r. 1966 jako část tzv. Social Security Act.

Medicare je pojistění hrazené pouze z federálních daní všechny občany starší 65 let – bez ohledu na výši příjmu – nebo pro občany s chronickými onemocněními (kupř. árni ledvin) či trvalým postižením. Dělí se ještě na část A (prvná veškerou hospitalizaci, velkou část pobytu v reha-bičních zařízeních, hospic pro terminálně nemocné) a B (řádkové ambulantní služby, návštěvy na emergency, cesty dívkou, preventivní vyšetření, jako mammografie apod.) Na část B si pacient musí určitou částkou přispívapat, podle výše vloženého je možno si rozšířit množství hrazených služeb či

Medicaid je oproti tomu placen jak z federálních peněz, z rozpočtu toho kterého státu Unie a hradí se z něj pojistiteli pro osoby s nízkými příjmy. Podíl federace/stát záleží na měrném příjmu občana daného státu a pohybuje se od 50 do 80%. Je na každém jednotlivém státu Unie, aby rozhodl, kdo má na Medicaid nárok. Mezi státy existují velké rozdíly. Co si může dovolit občan žijící v Maine, o tom si může stejný „chudý“ pacient z Connecticut nechat jen zdát. Tito lidé z chudších sociálních skupin toho také patříčí, když žijí v USA. Využívají a přihlašují se k trvalému pobytu ve státech se řejším sociálním systémem.



Magazine of Medicine 1-2/2007

The logo for OK AGENCY is prominently displayed in the center. It features a large, stylized 'OK' monogram where the 'O' is a grey circle and the 'K' is a grey rectangle with a vertical line through it. To the right of the monogram, the word 'AGENCY' is written in a bold, red, sans-serif font. Below 'AGENCY', the tagline 'Enjoy your education' is written in a smaller, red, cursive-style font. The background of the entire page is filled with a repeating pattern of the text 'kongresy semináře školení sympozia certifikované podujatí firemně střetnutia a večírky mezinárodní a tuzemské akce team-buildingové aktivity konference'. A large, solid red 'Y' shape is overlaid on the left side of the page, extending from the bottom towards the top.

joy your education



vé) nebo jejich zaměstnavatelé na něj prostě neměli, a bud' začali požadovat přímo od pacientů víc peněz, nebo přesunuli své působiště jinam, což zejména budoucí maminky těžko nesly, a problém se stal i tématem presidentských voleb v r. 2004.

Tolik letmo k pojistění. Příště bych se rád věnoval rozdílu přístupu k pacientovi a problémům lékařské etiky, důležitosti respektování pacientovy poslední vůle a podílu příbuzných na rozhodování o životě pacienta v kritickém stavu ...

Z Maine zdraví Petr Smejkal  
petrsmejkal@mbox.vol.cz

A pokud nejste ani příliš chudí a není vám ani 65 let? Většinou vám zdravotní pojistění hradí zaměstnavatel, ale se stoupajícími cenami zdraví se stále častěji stává, že vám zdravotní pojistění do pracovní smlouvy nezahrne. A pak záleží na vás. Pojištěno není celkem 17–25 % občanů USA (opět se liší stát od státu). Většina mých zdravých kamarádů, třicátníků, pojistěna není.

Problémem zvyšujících se nákladů jsou ale též všechny právníci. Hrozba soudních sporů kvůli každé malichernosti (americké soudnictví je postavně rychlejší, než to naše, takže s podáním žaloby nikdo nevrahá) vedla k tomu, že tzv. malpractice insurance, tedy pojistění lékaře pro případ výdajů na soudní spory (nebo častěji urovnání sporu, aby k soudu nedošlo) se v některých oblastech USA vyšplhalo tak vysoko, že lékaři (nejčastěji porodnice a chirurgo-



# New EU MAGAZINE of MEDICINE

**Zaregistrujte si Vaši adresu pro bezplatné zasílání časopisu NEUMM!**

[www.neumm.cz](http://www.neumm.cz)