

### Obsah

Léčba močové inkontinence u žen .....	1
Regulační aspekty léčby kmenovými buňkami .....	3

## LÉČBA MOČOVÉ INKONTINENCE U ŽEN

Močová inkontinence je Světovou zdravotnickou organizací (WHO) definována jako nechtěný únik moči, který způsobuje sociální a/nebo hygienický problém a je objektivně prokazatelný. Tímto symptomem trpí celosvětově stovky milionů lidí, u kterých dochází v souvislosti s nechtěnými úniky moči k výraznému snížení kvality života. I přes značná omezení, která močová inkontinence svým nositelům způsobuje, zůstává dosud u velké části nediagnostikována a z tohoto důvodu neléčena. Příčinou je na prvním místě stud, který mnohým nositelkám těchto obtíží brání svěřit se s nimi, a také nedostatečná informovanost o současných účinných možnostech léčby.

Etiologie močové inkontinence je multifaktoriální. Na jejím vzniku se podílejí genetické predispozice, pokles estrogenní stimulace v postmenopauze, porody plodů větší váhové kategorie, dlouhá druhá doba porodní, větší porodní poranění, oslabená podpora pánevního dna, neurologická onemocnění, obezita nebo opakované močové infekce.

Podle Mezinárodní společnosti pro kontinenci (ICS) rozdělujeme ženskou močovou inkontinenci na dvě hlavní skupiny. První dominantní skupina je tvořena tzv. uretrální inkontinencí, při které dochází k nechtěnému úniku moči uretrou. Druhou značně méně prevalentní skupinu představuje inkontinence extra-uretrální, která může být dále dělena na vrozené formy (ektopický ureter, extrofie močového měchýře) a formy získané (různé pístěle uretrální, vezikální či ureterální).

Uretrální močovou inkontinenci můžeme dle příčiny a charakteristických projevů rozdělit na stresovou, urgentní, reflexní a z přetékání.

1. Stresová inkontinence je nejčastějším typem a projevuje se nechtěným únikem obvykle malého množství moči při náhlém zvýšení intraabdominálního tlaku (kašláním, kýchnutím, popoběhnutím).
2. Urgentní močová inkontinence se projevuje náhlým neovladatelným nucením na močení (urgencí) s následným únikem obvykle většího množství moči.
3. Reflexní inkontinence je příznakem neurologického onemocnění či poranění mozku nebo míchy a močový měchýř se v takových případech vyprazdňuje reflexně zcela neočekávaně.
4. Inkontinence z přetékání (overflow) se projevuje jako odkapávání moče z přeplněného měchýře v důsledku infravezikální obstrukce, zánětu, neurologických lézí či myopatie.

Polovinu všech forem inkontinence představují případy čisté stresové inkontinence, ve 20 % se vyskytuje stresová inkontinence v kombinaci s urgentní (nazývá se smíšená inkontinence) a asi ve 30 % případů se jedná o čistou urgentní inkontinenci. Incidence inkontinence je vysoká, každá druhá žena má během života potíže s udržením moči<sup>1/</sup>.

### Diagnostika

Kvalitní anamnéza je základní podmínkou pro možnost stanovení správného typu močové inkontinence. Fyzikální gynekologické vyšetření posoudí pokles močové trubice a hrdla měchýře a zhodnotí pokles

dělohy a poševních stěn. Základem úspěšné diagnostiky je vyloučení močové infekce chemickým a mikrobiologickým vyšetřením moči. V diagnostice je možné využití i jednoduchých testů, jako je stanovení postmikčního rezidua nebo test vážení vložky.

Ultrazvukové vyšetření poskytuje možnost dynamického posouzení uložení hrdla močového měchýře a uretry. Urodynamické vyšetření (cystometrie, uretrální tlakový profil, uroflowmetrie) slouží k přesnému určení typu inkontinence. Zaznamenává se při něm kapacita měchýře, tlak v močovém měchýři a močové trubici v průběhu plnění a během vytahování katétru z měchýře, rychlost proudu moči. Urodynamické vyšetření je nutné provést vždy před plánovanou operací pro močovou inkontinenci. V případě hyperaktivního měchýře se provádí zejména u žen s atypickým klinickým obrazem či u pacientek nereagujících na úvodní terapii. V některých případech je vhodná vizualizace močového měchýře a močové trubice pomocí uretrocystoskopie.

### Stresová inkontinence

Příčinou stresové inkontinence moči je nedostatečnost uzavíracího mechanismu hrdla měchýře a močové trubice, která vzniká následkem jejich hypermobility nebo na základě nedostatečnosti vnitřního sfinkteru (ISD), případně kombinací obou možností. Stresovou inkontinenci dělíme dle závažnosti na tři stupně. Při prvním stupni dochází k úniku moči pouze při náhlém výrazném zvýšení intraabdominálního tlaku (kašel, kýchnutí). U druhého stupně obtíží dochází k nechtěnému úniku moči při běžném zvýšení nitrobřišního tlaku (lehčí fyzická práce, rychlá chůze). V případě potíží třetího stupně uniká moč již při minimální fyzické námaze (i vleže).

V léčbě stresové inkontinence moči máme k dispozici konzervativní a chirurgické léčebné metody. Konzervativní terapii využíváme zejména u lehkého stupně inkontinence a v případě nevhodnosti nebo nemožnosti použití chirurgických metod. U druhého a třetího stupně stresové inkontinence je metodou volby chirurgická léčba.

### Konzervativní léčba stresové inkontinence

#### 1. Rehabilitace svalů pánevního dna

Rehabilitace svalů pánevního dna je efektivní, neriziková terapie, která může významně redukovat inkontinenci moči a je možno ji doporučit jako primární léčebný postup. Využívá souboru cviků k posilování svalů pánevního dna, ke zvýšení jejich kontrakčních schopností a bazálního napětí a poskytnutí dostatečné opory uretre. K rehabilitačním metodám patří:

- Kegelovy cviky – soustava předepsaných cviků, které vedou k tlakovým změnám v uretre a pochvě během kontrakcí svalů pánevního dna a tím ke snížení stupně inkontinence. Zvyšování svalové síly je dosahováno změnami v inervaci svalů a svalovna hypertrofií<sup>2/</sup>. Efekt cvičení lze očekávat, pokud je pacientka schopna správně provádět cvičení a dodržovat specifický cvičební režim, po 6–8 týdnech. Nejlepších výsledků je dosahováno pod vedením školeného instruktora.

- Vaginální konusy – cvičení svalstva pánevního dna pomocí předmětů umístěných v pochvě.
- Elektrostimulace – nepřímá elektrostimulace nervosvalových struktur pánevního dna, uretry a detrusoru pomocí vaginálně nebo rektálně umístěné sondy s elektrickými impulsy o frekvenci okolo 50 Hz. Stimulace probíhá denně po dobu 30 minut v průběhu dvaceti až třiceti dnů a využívá se jí jako doplňkové metody k předeslým dvěma.

### 2. Pesary

Vaginální pesary redukují nebo odstraňují stresovou inkontinenci tím, že upravují porušené anatomické poměry. Mechanismus účinku je velmi podobný principům chirurgické terapie stresové močové inkontinence.

### 3. Estrogeny

Estrogeny v postmenopauze zlepšují urogenitální atrofii a zvyšují prokrvení pochvy. Vzhledem k tomu, že pochva a uretra mají společný embryonální základ, je možné při podávání estrogenů předpokládat zlepšení prokrvení také v kapilárních plexech uretry, což může vést k vzestupu uretrálního uzavíracího tlaku. V léčbě inkontinence využíváme zejména lokální (vaginální) podání estrogenů. Pacientky aplikují do pochvy estriol 0,5 mg ve formě vaginálního krému nebo vaginálních čípků (kulíček) nebo estradiol ve formě vaginálních tablet. Na počátku léčby se užívá 1 dávka na noc po dobu 2 týdnů a dále se pokračuje dlouhodobě v aplikaci s frekvencí 2× týdně. Lokální estrogení terapie je obvykle velmi dobře snášena a je možné ji podávat dlouhodobě i u pacientek v postmenopauze, neboť při ní nedochází k vzestupu sérových hladin estradiolu. Kontraindikací terapie je karcinom prsu, estrogen-dependentní neoplazie, neobjasněné krvácení z rodidel, neléčená hyperplazie endometria a žilní tromboembolie<sup>3,4</sup>.

### 4. Alfa-sympatomimetika

V hrdle močového měchýře a proximální uretry jsou lokalizovány alfa-adrenergní receptory, jejichž stimulace zvyšuje uretrální uzavírací tlak. Midodrin působí selektivně na  $\alpha_1$ -receptorech a má účinnost zejména u pacientek s mírnými nebo středně závažnými stresovými úniky moči. Podávání léku začínáme obvykle dávkou 2,5 mg 3× denně. Opatrnosti je třeba u pacientů s hypertenzí, kardiálním onemocněním či hypertyreózou. Během léčby je doporučena pravidelná kontrola krevního tlaku. Nejvyšší účinnost vykazuje léčba u pacientů s mírnými nebo středně závažnými úniky moči<sup>5</sup>.

### 5. Tricyklická antidepresiva

Účinek tricyklických antidepresiv na inkontinenci moči je výsledkem kombinace relaxačního efektu na detrusor a posílení činnosti vnitřního sfinkteru uretry. Nejčastěji užívanou látkou z této skupiny je imipramin, obvykle se podává v dávce 25 mg 2× denně<sup>6</sup>. Terapeuticky je využíván zejména u starších stresově inkontinentních pacientů a u dětí s noční enurézou.

### 6. Chirurgická léčba stresové inkontinence

Snahou chirurgické léčby stresové inkontinence je vytvoření opory pod uretrou, která je funkční zejména při zvýšení intraabdominálního tlaku. Celé 20. století bylo charakterizováno hledáním nových, efektivnějších a bezpečnějších chirurgických metod léčby stresové inkontinence moči. Historicky bylo navrženo a prováděno mnoho typů operací, u kterých byla hlavním kritériem přetrvání jejich úspěšnost.

Od 60. let minulého století byla po celá desetiletí nejspěšnější chirurgickou metodou kolposuspenze podle Burche<sup>7</sup>. Efektivita této stále aktuální, přestože již málo prováděné operace, je vysoká a podle některých autorů dosahuje až 90 %. Cílem operace je elevace a závěs hrdla močového měchýře a proximální uretry z abdominálního přístupu v Retziově prostoru. Z dnešního pohledu jí lze vytknout pouze jediné – invazivitu a s ní spojenou pooperační morbiditu.

K zásadní změně v antiinkontinentní chirurgii došlo v roce 1996 zavedením léčby stresové inkontinence pomocí polypropylenové pásky uložené volně pod distální uretrou. Metoda byla pojmenována TVT (tension-free vaginal tape)<sup>8</sup>. Během operace se v lokální, spinální nebo celkové anestezii incizí na přední poševní stěně pomocí dvou jehlových vodičů zavedou oba konce pásky retropubickým prostorem a vyvedou se suprapubicky. Páska se ponechá volně uložená pod uretrou. Nejčastější komplikací TVT je peroperační perforace stěny močového měchýře. Nejzávažnější komplikací je silné krvácení v retropubickém prostoru, které může vzniknout následkem poranění cévy vodičem. Dlouhodobá úspěšnost operace přesahuje 90 %<sup>9</sup>.

V zájmu zvýšení bezpečnosti při zachované efektivitě byla v roce 2003 prezentována transobturatorní pásková operace – TOT (transobturator tape). Aspekt bezpečnosti s vysokou účinností předurčil pásku k masovému rozšíření. Páska je drobnou vaginální incizí zavedena a uložena horizontálně pod močovou trubici. Kонтinence je po páskové operaci dosažena tím, že volně uložená pásku uretru při zvýšení intraabdominálního tlaku podepírá, přičemž se o ní močová trubice částečně i ohýbá. Účinnost operace v léčbě stresové inkontinence dosahuje 92–95 %. I s TOT operací mohou být spojené komplikace, a to zejména pozdní, mezi jinými bolestivost při pohlavním styku či protruze části pásky do pochvy<sup>10,11</sup>.

Nejnovější alternativou páskových operací jsou tzv. one incision operace („minipásky“), kdy se polypropylenová pásku uloží pod uretru cestou jedné krátké incize poševní stěny pod močovou trubici. Páska je krátká, neproniká obturatorní membránou, čímž odpadá riziko poranění nervově-cévního svazku v laterální části foramen obturatorium<sup>11</sup>.

## Urgentní inkontinence

Urgentní inkontinence nebo hyperaktivní močový měchýř (OAB – overactive bladder) je syndrom charakterizovaný spontánní nebo vyprovokovanou kontrakcí močového měchýře během plnicí fáze, provázenou silným nucením na močení, které pacientka nemůže potlačit. Bývá obvykle spojena s frekvencemi a nykturií. Prevalence OAB v populaci je 16,5 % a narůstá s věkem.

### Léčba urgentní inkontinence

#### 1. Trénink močového měchýře

Metoda založená na přesném stanovení a dodržování mikčních intervalů s jejich postupným prodlužováním.

#### 2. Elektrostimulace

Při této metodě jsou elektricky stimulována aferentní vlákna n. pudendus. Na rozdíl od stresové inkontinence se v léčbě urgentní inkontinence nejčastěji používá frekvence mezi 10 a 20 Hz.

#### 3. Chirurgická léčba

Distenze močového měchýře je metoda založená na snížení citlivosti měchýře po maximální distenzi stěny v anestezii. Provádí se naplněním měchýře tekutinou až do dosažení systolického tlaku, potom je náplň 30 minut udržována a následně je měchýř vyprázdněn. Tato metoda se používá v případech perzistující urgentní inkontinence a snížené kapacity močového měchýře nereagující na medikamentózní terapii.

#### 4. Farmakoterapie

Nejrozšířenější metodou léčby urgentní inkontinence a hyperaktivního měchýře je farmakoterapie. Cílem léčby je zvýšení celkové kapacity močového měchýře, včetně zvětšení jeho objemu při prvním nucení na močení, potlačení urgentního nucení na mikci, prodloužení intervalu mezi mikcemi a snížení nykturií. Léčebný efekt farmakoterapie dosahuje v terapii urgentní inkontinence 80 %.

### Parasympatolytika

Nejpoužívanější skupinou jsou léky s anticholinergním nebo s anticholinergním a spasmolytickým účinkem. Cholinergní muskarinové receptory jsou tvořeny 5 subtypy receptorů ( $M_1$ – $M_5$ ). Močový měchýř obsahuje jak  $M_2$ , tak i  $M_3$  receptory. Receptor  $M_3$  hraje hlavní roli při kontrakci močového měchýře a  $M_2$  receptor může hrát roli při kontrakci močového měchýře při některých patologických stavech. Receptorová selektivita je důležitá pro maximální využití anticholinergního účinku při orgánové selektivitě a k vyloučení nežádoucích účinků léku<sup>12/</sup>. Nejčastějším nežádoucím účinkem léčby anticholinergiky je suchost sliznic (xerostomie, xeroftalmie), poruchy zažívání, obstrukce a poruchy akomodace. Mezi typické kontraindikace využití anticholinergik v léčbě OAB patří zejména glaukom. Některé ženy s glaukodem však tyto léky užívat mohou, a proto je vhodné konzultovat možnost podání této léčby s oftalmologem.

- Anticholinergika – kompetitivně blokují působení acetylcholinu na muskarinových receptorech nervosvalové ploténky. Z neselektivních parasympatolytik je u nás dostupný tropium-chlorid. Tolterodin, fesoterodin a solifenacin mají vyšší selektivitu k  $M_3$  receptorům močového měchýře, a proto je u nich nižší výskyt sucha v ústech<sup>13,14,15/</sup>.
- Anticholinergika se spasmolytickým účinkem – do této skupiny patří oxybutynin a propiverin-hydrochlorid. Oxybutynin je historicky nejstarším účinným lékem k terapii hyperaktivního měchýře na trhu. Nevýhodou je jeho vyšší afinita ke slinným žlázám než k močovému měchýři, způsobující vysokou incidenci suchosti v ústech<sup>16/</sup>.

### Agonista $\beta_3$ -adrenoreceptorů

Novým lékem v terapii urgentní inkontinence je mirabegron, selektivní agonista  $\beta_3$ -adrenoreceptorů, který napomáhá relaxaci detrusoru ve stěně močového měchýře. Výsledkem je zlepšení jeho plnicí funkce. Doporučená denní dávka je 50 mg. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou tachykardie, hypertenze, močové infekce, nasopharyngitis nebo bolesti hlavy<sup>17,18/</sup>. Je vhodnou alternativou léčby u pacientů s glaukodem, u kterých je kontraindikována léčba anticholinergiky, s nimiž má srovnatelnou účinnost.

### Estrogeny

Lokální estrogenní terapie je účinná také při terapii hyperaktivního močového měchýře, urgentní inkontinence, frekvencí a nykturií. Nejčastěji se užívá v kombinaci s perorální terapií parasympatolytiky či agonisty  $\beta_3$ -adrenoreceptorů, pozitivní účinky však pozorujeme i při monoterapii<sup>4/</sup>.

### Závěr

Multifaktoriální etiologie obou nejčastějších typů močové inkontinence je spojena s celou řadou vzájemně se doplňujících léčebných postupů.

Konzervativní léčba stresové inkontinence moči je účinná zejména u lehkých forem onemocnění, v případě těžších stupňů inkontinence je kauzálním řešením chirurgická terapie. Doménou léčby symptomatologie hyperaktivního měchýře je konzervativní terapie. V současné době máme k dispozici velmi účinné prostředky k léčbě obou těchto typů močové inkontinence u žen, které až u 90 % pacientek dokáží obtíže odstranit a u většiny ostatních výrazně zmírnit.

### Literatura:

- Wood LN, Anger JT. Urinary incontinence in women. *BMJ* 2014, 15; 349: g4531. doi: 10.1136/bmj.g4531.
- Kegel AH. Physiologic treatment of poor tone and function of the genital muscles and urinary stress incontinence. *West J Surg* 1949, 57: 527.
- Dugal R, Hesla K, Sordal T et al. Comparison of usefulness of estradiol vaginal tablets and estriol vaginories for treatment of vaginal atrophy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000, 79(4): 293–7.
- Rahn DD, Carberry C, Sanses TV et al. Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2014, 124(6): 1147–56.
- Alhasso A, Glazener CM, Pickard R, N'Dow J. Adrenergic drugs for urinary incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2): CD001842.
- Hunsballe JM, Djurhuus JC. Clinical options for imipramine in the management of urinary incontinence. *Urol Res* 2001, 29(2): 118–25.
- Burch JC. Urethrovaginal fixation to Cooper's ligament for correction of stress incontinence, cystocele, and prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 1961, 81: 281–90.
- Ulmsten U, Henriksson L, Johnson P et al. An ambulatory surgical procedure under local anesthesia for treatment of female urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1996, 7(2): 81–85.
- Cody J, Wyness L, Wallace S et al. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of tension-free vaginal tape for treatment of urinary stress incontinence. *Health Technol Assess.* 2003; 7(21): 1–189.
- Novara G, Artibani W, Barber MD et al. Updated systematic review and meta-analysis of the comparative data on colposuspensions, pubovaginal slings, and midurethral tapes in the surgical treatment of female stress urinary incontinence. *Eur Urol* 2010, 58(2): 218–38.
- Stavros C, Ioannis V, Vasileios SI et al. Comparison ofTVT,TVT-O/TOT and mini slings for the treatment of female stress urinary incontinence: 30 months follow up in 531 patients. *Arch Ital Urol Androl* 2012, 84(3): 129–36.
- Jayarajan J, Radomski SB. Pharmacotherapy of overactive bladder in adults: a review of efficacy, tolerability, and quality of life. *Res Rep Urol* 2013, 6: 1–16.
- Matoušková M. Solifenacin. *Remedia* 2009, 3: 170–5.
- Simon HU, Malhotra B. The pharmacokinetic profile of fesoterodine: similarities and differences to tolterodine. *Swiss Med Wkly* 2009, 7;139(9–10): 146–51.
- Smulders RA, Krauwinkel WJ, Swart PJ, Huang M. Pharmacokinetics and safety of solifenacin succinate in healthy young men. *J Clin Pharmacol.* 2004 Sep; 44(9): 1023–33.
- Krause P, Fuhr U, Schnitker J et al. Pharmacokinetics of intravesical versus oral oxybutynin in healthy adults: results of an open label, randomized, prospective clinical study. *J Urol* 2013, 190(5): 1791–7.
- Braqq R, Hebel D, Vouris SM, Pitlich JM. Mirabegron: a Beta-3 agonist for overactive bladder. *Consult Pharm* 2014, 29: 823–37.
- Matoušková M. Mirabegron. *Remedia* 2013, 4: 253–9.

## REGULAČNÍ ASPEKTY LÉČBY KMENOVÝMI BUŇKAMI

Poslední dobou je v tisku a v odborných kruzích často zmiňována léčba kmenovými buňkami. Pojem „léčba kmenovými buňkami“ však nelze generalizovat, pod pojem „kmenové buňky“ spadá celá řada různých typů kmenových buněk, zejména embryonální kmenové buňky, somatické (adultní) kmenové buňky: zejména hematopoetické kmenové buňky (HSC) a mesenchymální kmenové buňky (MSC), a dále indukované pluripotentní kmenové buňky (iPSC). Regulace tohoto typu léčby závisí nejen na typu kmenových buněk, které jsou k léčbě použity, ale také na tom, k jakému léčebnému účelu jsou použity.

Pod regulaci Státního ústavu pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) spadají produkty s obsahem lidských kmenových buněk (všech výše

uvedených kategorií) buď z hlediska zákona č. 296/2008 Sb., o zajištění jakosti a bezpečnosti lidských tkání a buněk určených k použití u člověka a o změně souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon o lidských tkáních a buňkách“) nebo z hlediska zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon o léčivech“), včetně nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007 o léčivých přípravcích pro moderní terapii a o změně směrnice 2001/83/ES a nařízení (ES) č. 726/2004, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „Nařízení o léčivých přípravcích pro moderní terapii“), přičemž v některých oblastech se zákon o léčivech a zákon o lidských tkáních a buňkách doplňují. Tato dvojí regulace nastává v případech, kdy

jsou buňky opatřovány podle zákona o lidských tkáních a buňkách jako surovina pro výrobu léčivého přípravku moderní terapie (LPMT). Například odběrové zařízení podle zákona o lidských tkáních a buňkách zajistí odběr buněk v souladu s legislativou, tyto buňky předá tkáňovému zařízení podle zákona o lidských tkáních a buňkách a to je propuštěno jako surovina pro výrobu LPMT výrobcí LPMT, který je držitelem povolení správné výrobní praxe (SVP), od této chvíle přestávají být buňky regulovány dle zákona o lidských tkáních a buňkách a jsou regulovány zákonem o léčivech.

Kritériem pro to, zda jsou kmenové buňky posuzovány jako léčivý přípravek, tzn. dle zákona o léčivech, nebo jako lidské tkáně a buňky ve smyslu zákona o lidských tkáních a buňkách je to, zda se jedná o buňky tzv. upravené (definice upravených buněk je uvedena v Nařízení o léčivých přípravcích pro moderní terapii).

Za upravené buňky jsou považovány buď takové buňky, které byly podstatně manipulovány (typickým příkladem podstatné manipulace je například kultivace buněk, naopak nepodstatné manipulace jsou uvedeny v příloze I Nařízení o léčivých přípravcích pro moderní terapii, řadí se sem řezání, rozměňování, tvarování, odstředování, namáčení v antibiotických nebo antimikrobiálních roztocích, sterilizace, ozařování, oddělení, zahušťování nebo čištění buněk, filtrování, lyofilizace, zmrazení, kryokonzervace, vitrifikace) nebo buňky, které jsou použity k jiné základní funkci (tzv. heterologní použití).

Jednotlivé typy kmenových buněk jsou regulovány následovně:

**Embryonální kmenové buňky** – jejich regulace téměř výlučně spadá pod regulaci zákona o léčivech jakožto LPMT (ať už z hlediska podstatných manipulací – kultivace embryonálních buněk, jejich indukce, případné použití v jiné než základní funkci buněk). Toto tzv. homologní použití buněk nelze zobecňovat – nelze tvrdit, že embryonální buňka vnesená do dospělého organismu plní svoji základní funkci tím, že je schopna se „teoreticky“ přeměnit v jakoukoliv jinou tkáň. Výzkum na embryonálních kmenových buňkách je dále regulován zákonem č. 227/2006 Sb., o výzkumu na lidských embryonálních kmenových buňkách a souvisejících činnostech a o změně některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů. Tento zákon však pokrývá celé spektrum výzkumu na těchto buňkách, nejen jejich použití u člověka.

### Adultní (dospělé) kmenové buňky

1. pokud jsou tyto buňky podstatně manipulované, jednalo by se o LPMT (příklad – dnes již centralizovaně registrovaný léčivý

přípravek Holoclar®, autologní lidský rohovkový epitel expandovaný *ex vivo*, obsahující kmenové buňky)

2. pokud jsou tyto buňky použity k jiné než základní funkci, jednalo by se rovněž o LPMT (včetně kmenových buněk z kostní dřene nebo periferní krve použité v indikaci kritické končetinové ischemie nebo použití MSC při léčbě poškozené kloubní chrupavky)
3. pokud jsou použity ke stejné základní funkci a nejsou podstatně manipulovány, spadaly by pod zákon o lidských tkáních a buňkách (příklad – transplantace krvetvorných kmenových buněk za účelem obnovy krvetvorby).

**Indukované pluripotentní kmenové buňky** jsou uměle připravené kmenové buňky, vytvořené z již diferencovaných (většinou dospělých) buněk, jelikož tento proces indukce zahrnuje podstatné manipulace, tyto typy buněk by spadaly pod regulaci zákona o léčivech jakožto LPMT.

Častou kategorií jsou také **kmenové buňky z pupečnickové krve** – jedná se o směs krvetvorných kmenových buněk a MSC, ve většině případů (vyjma použití za účelem obnovy krvetvorby) by se jednalo o LPMT (zejména s ohledem na jejich heterologní použití), podobně jako je tomu u kmenových buněk z kostní dřene.

Možnosti použití LPMT s obsahem kmenových buněk *lege artis* jsou:

1. Použití registrovaného LPMT (viz např. zmiňovaný Holoclar®), LPMT mohou být v souladu s evropskou legislativou registrovány pouze centralizovanou procedurou (nikoliv národní procedurou).
2. V rámci nemocniční výjimky (dle § 49a zákona o léčivech), která je určena pro takové LPMT, které „nedosáhnou“ na centralizovanou registraci; v ČR dosud nebyla předložena žádost o nemocniční výjimku (podmínky pro její udělení jsou však poměrně přísné).
3. Použití neregistrovaného LPMT podle § 8, odstavce 3, písmene b), bodu 2 zákona o léčivech (na zodpovědnost poskytovatele zdravotních služeb, kde je LPMT podán), za splnění podmínek uvedených v zákoně o léčivech (zejména splnění podmínky, že výrobce je držitelem povolení SVP vydaném Ústavem).
4. V klinickém hodnocení, pravidla pro provádění klinického hodnocení stanovuje zákon o léčivech.
5. V rámci specifického léčebného programu; specifické léčebné programy schvaluje Ministerstvo zdravotnictví, stanovisko k nim vydává Ústav, podmínky stanovuje zákon o léčivech.

Pokud je produkt zařazen jako léčivý přípravek pro moderní terapii, jiná možnost, než některá z výše uvedených možností použití *lege artis* neexistuje.

---

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha Časopisu českých lékárníků a AM Review.

Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

**Šéfredaktor:** MUDr. Marie Alušíková, CSc.

**Odborní redaktoři:** MUDr. Jana Mladá, MUDr. Martina Kotulková

**Výkonný redaktor:** RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

**Redakční rada:** Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Prof. MUDr. Z. Doležel, CSc., FN Brno; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; PharmDr. M. Halačová, PhD., Nemocnice na Homolce, doc. MUDr. F. Málek, PhD.; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

**Poradní sbor:** Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hýnek, CSc., VFN; Prof. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Prof. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 12 000 výtisků ISSN 1211-0647

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL – [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz).

