

Kombinovaná léčba benigní hyperplazie prostaty

prof. MUDr. Jan Dvořáček, DrSc.

Urologická klinika VFN a 1. LF UK v Praze

Kombinovaná léčba α -adrenergními blokátory plus inhibitory 5 α -reduktázy (5ARI) má široké využití v léčbě symptomů dolních močových cest (LUTS) u mužů s benigní hyperplazií prostaty (BHP). Způsob účinku obou léků je rozlišný a vzájemně se doplňuje. Oba léky vedou k podstatnému zlepšení v Mezinárodním symptomovém skóre (IPSS), oddálení akutní močové retence a nutnosti operační léčby. Ukázalo se, že pouze 5ARI dlouhodobě snižují riziko akutní močové retence a potřeby invazivní léčby. MTOPS (Medical Therapy of Prostate Symptoms) studie a CombAT (Combination of Avodart and Tamsulosin) trial prokázaly proti dosavadním názorům, že kombinovaná léčba je efektivní již od objemu prostaty (> 25/30 ml). Vedle toho signifikantně zlepšuje i kvalitu života (QoL). CombAT potvrdil, že dlouhodobé léčení dutasteridem plus tamsulosinem vede k signifikantně lepším výsledkům ve snížení relativního rizika akutní močové retence a nutnosti chirurgické léčby při srovnání s tamsulosinem, ale ne s dutasteridem. Kombinovaná léčba má také lepší efekt na progresi onemocnění a vede i k signifikantní redukci IPSS. Většina mužů si nepřeje chirurgickou léčbu a kombinovaná léčba je pro ně významným přínosem ve srovnání s monoterapií α -adrenergními blokátory, u kterých nebyl prokázán vliv na akutní močovou retenci a potřebu invazivní léčby. Na základě současných poznatků by kombinovaná léčba měla být zvažována u mužů s výrazně zvětšenou prostatou, zvýšeným prostatickým specifickým antigenem (PSA) a obtěžujícími LUTS.

Klíčová slova: benigní hyperplazie prostaty, alfa-adrenergní antagonisté, inhibitory 5-alfa-reduktázy, kombinovaná léčba α -adrenergními blokátory inhibitory 5 α -reduktázy.

Combination drug therapy of the benign prostate hyperplasia

Combination drug therapy (CDT) of α -blockers and 5 α -reductase inhibitors is widely used for treatment of lower urinary symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. The modes of action these drugs is different and complementary. Both provide sustainable reductions in International Prostate Symptom Score, delay the acute urinary retention and need for invasive BPH therapy. Only the 5-ARIs reduce the long-term risk of acute urinary retention and invasive BPH therapy. MTOPS (Medical Therapy of Prostate Symptoms) study a CombAT (Combination of Avodart and Tamsulosin) trial provided evidence that the prostate volume threshold for benefit of the CDT is lower (>25/30 ml) than previously thought. In addition CDT significantly improves disease specific Quality of Life. CombAT suggests that long-term treatment with CDT [dutasteride plus tamsulosin] is significantly superior to monotherapy with tamsulosin but not dutasteride at reducing relative risk of AUR or BPH-related surgery. CDT is significantly also superior at reducing the relative risk of BPH clinical progression and provides significantly greater reduction in IPSS. Many men wish to avoid surgery, and for them, CDT offers significant benefits over α -blocker monotherapy, where no long-term reduction in the risk of AUR or surgery have been demonstrated. Current evidence suggests that CDT should be considered in men with prostatic enlargement, elevated prostatic specific antigen level, lower urinary tract symptoms, and moderate or severe bother.

Key words: benign prostatic hyperplasia, adrenergic alpha-antagonists, 5-alpha-reductase inhibitors, combination drug therapy.

Urol. praxi, 2012; 13(4): 148–153

Úvod

Benigní hyperplazie prostaty je chronické, nezhoubné a většinou pomalu progredující zvětšování prostaty (Benign Prostate Enlargement – BPE), postihující muže nad 50 let. Je vyvolané hyperplazií epiteliální i stromální složky, ke které dochází v periuretrální přechodní zóně prostaty obklopující prostatickou uretru. Progrese BHP je pomalá, s ročním objemovým přírůstkem kolem 2% (1). BHP není přesně definovatelná, neboť je výsledkem interakce několika různě vyjádřených složek: histologické prostatické hyperplazie, urodynamické subvezikální obstrukce, alterace svaloviny močového měchýře a příznaků dolních močových cest (2). Prevalence klinické BHP je vysoká, muži starší 65 let jí trpí až ve 30% (3).

Klinické projevy LUTS nejsou pro BHP patognomonické, a proto ji např. EAU doporučené postupy zařadily do širší kapitoly o LUTS, u mužů bez

neurologické příčiny (4). Historické dělení LUTS na příznaky obstrukční a iritační bylo nově nahrazeno symptomy mikčními s postmikčními (spojené s mikcí) a jímacími (spojené se zadržováním moči v močovém měchýři) (5). Mezi mikční (obstrukční) obtíže, které jsou výsledkem uretrální obstrukce vyvolané benigní hyperplazií, patří: ztenčený močový proud, přerušované močení, kolísání intenzity proudu, zapínání břišního lisu během mikce a inkontinence z přetékání. Postevakuační příznaky, které dosud nejsou součástí standardizovaných dotazníků, zahrnují zpoždění startu mikce a pocit nedokonalého vyprázdnění močového měchýře. Jímací (iritační) obtíže, častý doprovod nejen BPE ale i hyperaktivního močového měchýře, se projevují polakisurií, nykturií, urgencemi a močovou (urgentní) inkontinencí. Jejich původ se předpokládá v narušené struktuře a funkci svaloviny močového měchýře a prostaty (6, 7).

Jímací obtíže dominují nad mikčními a nemocné také více obtěžují (8–10). Nutnost močit během spánku neznamená vždy klasickou nykturii, neboť má i jiné příčiny (změnu cirkadiálního cyklu produkce antidiuretického hormonu nebo změnu citlivosti na tento hormon, městnavou srdeční vadu, diuretika, poruchy spánku a další) (11).

Jen asi třetina BPE vede ke klinické symptomatologii, která je individuálně různě vnímána, většinou nepříjemně. Dlouhodobý efekt BPE vyvolávající intravezikální obstrukci (IVO) může vést ke komplikacím: opakovaným infekcím močových cest, hematurii, cystolitíaze a renální insuficienci. Pokud pomineme možnost renální insuficience a urosepsy u velmi zanedbaných stavů, BHP není onemocněním bezprostředně život ohrožujícím. V různé míře však negativně ovlivňuje kvalitu života, u části mužů progreduje až do akutní močové retence a k nutnosti chirurgické léčby.

Tabulka 1. Souhrn vlastností dutasteridu a finasteridu

Inhibitor 5AR (mg)	Dutasterid (0,5)	Finasterid (5,0)
Izoenzym	Typ 1 a 2	Typ 2
↓ DHT v séru	o 93 %	o 70 %
Poločas	5 týdnů	6–8 hodin
Zmenšení prostaty	- 25,7 % (2 roky) - 27,3 % (4 roky)	- 18 % (4 roky, PLESS) - 16 % (4,5 roku, MTOPS)
UFM	2,2 ml/s (2 roky) 2,7 ml/s (4 roky)	1,7 ml/s (4 roky, PLESS) 2,2 ml/s (4,5 roku, MTOPS)
I-PSS	- 4,4 (2 roky) - 6,5 (4 roky)	- 3,3 (4 roky, PLESS) - 5,0 (4,5 roku, MTOPS)
Snížení AMR	o 57 % (2 roky)	o 57 % (4 roky, PLESS) o 79 % (4,5 roku, MTOPS)
Snížení nutnosti operace	o 48 % (2 roky)	o 55 % (4 roky, PLESS) o 69 % (4,5 roku, MTOPS)

5AR – 5α-reduktáza; DHT – dihydrotestosteron; UFM – uroflowmetrie; I-PSS – mezinárodní prostatické symptomové skóre; AMR – akutní močová retence

Léčba LUTS/BHP

Léčebná taktika BHP se přizpůsobuje novým poznatkům i možnostem. Do doby nedávne měla podobu **vykávací strategie**, s pravidelným sledováním nemocného až do okamžiku, kdy symptomy a obtíže přerostly únosnou míru a operační léčba (transuretrální prostatektomie nebo u velkých prostat otevřená prostatektomie) se stala nezbytnou (12, 13). V 90. letech s nástupem farmakoterapie (AA a 5-ARI) se léčebný přístup změnil z **časné chirurgické léčby na odloženou**. Nové léky přinesly možnost dočasné úlevy od LUTS a tím i oddálení invazivní léčby. Chybí však přesnější specifikace, koho léčit a kdy. Tento nedostatek vede k **sekvenční strategii**, kdy se při neúspěchu s jedním preparátem přechází na druhý event. na jinou skupinu léků a při neúspěchu farmakoterapie je indikována miniinvazivní nebo chirurgická léčba.

Aktuální léčebnou inovací je **kombinovaná léčba**. Jejím smyslem je nejen rychlá úleva od obtíží, ale i dlouhodobé snížení rizika progresu, vzniku akutní močové retence a nutnosti chirurgického řešení. Poprvé se zde objevuje kurativní přístup, ke kterému přispělo poznání komplexnosti patofyziologie LUTS/BHP i přesnější informace o působení α-adrenergními blokátory a 5-ARI. Identifikací rizikových faktorů souvisejících s progresí onemocnění se naskytá možnost její prevence a ochrana nemocného před komplikacemi a invazivní léčbou.

Současná medicína disponuje širokou škálou léčebných možností LUTS/BHP, od pouhého sledování (watchful waiting) (14), přes farmakoterapii až k miniinvazivní a chirurgické léčbě. Přes veškerý pokrok zůstává i nadále zlatým standardem chirurgické léčby transuretrální resekce prostaty (15), zvláště u nemocných se závažnou symptomatologií anebo na konzervativní léčbu

nereagujících. Konzervativní i miniinvazivní léčebný přístup stále více vytlačují operační léčbu z dominantního postavení (16, 17). Většina mužů dává přednost neinvazivní léčbě s minimální morbiditou i přes to, že má dočasný efekt a je provázena nežádoucími účinky, které výrazným způsobem snižují kvalitu života.

Pionýrem medikamentózní léčby LUTS/BHP byl Caine, který v roce 1978 publikoval studii o léčení BHP fenoxibenzaminem (18). Od té doby přišla na trh řada efektivnějších léků a s méně výraznými vedlejšími účinky, které z farmakoterapie učinily pilíř léčby LUTS/BHP.

Mikční evakuační (obstrukční) obtíže reagují nejlépe na **látky blokující α-adrenergní receptory hladkých svalových vláken** (α-blokátory), které se nacházejí v hrdle močového měchýře a prostatě (19, 20). α-adrenergními blokátory vedou relaxaci svalových vláken ke snížení intravezikální obstrukce a působí pravděpodobně i na svalovinu močového měchýře (detruzor) (21). Účinnost α-adrenergními blokátory byla prokázána řadou krátkodobých a střednědobých studií zlepšením mikčních obtíží (IPSS) a uroflowmetrie (UFM). α-adrenergní blokátory jsou v medikamentózní léčbě LUTS/BHP první volbou a tvoří 88 % preskribce. Nejnovějším uroselektivním α-adrenergním blokátorem je silodosin, který má nejnižší vedlejší sexuální účinky.

Další farmakoterapeutickou možností představují **inhibitory 5α-reduktázy** (5-ARI). Enzym 5α-reduktáza konvertuje v prostatické buňce testosteron na hlavní prostatický androgen dihydrotestosteron. Inhibitory 5α-reduktázy výrazně snižují inhibici syntézy intraprostatickou hladinu dihydrotestosteronu, která vede ke svrštění prostaty i ke snížení uretrální obstrukce a následně i ke snížení rizika akutní močové retence a ke snížení nutnosti operačního řešení (22, 23). Redukce

objemu je stejná jak v přechodní, tak i periferní zóně a vede po 4 letech ke zmenšení u finasteridu o 16–18 % (24, 25), a u dutasteridu o 27 % (26) (tabulka 1).

Nástup účinku u α-adrenergních blokátorů a 5-ARI se liší. U α-adrenergních receptorů je patrný během několika týdnů a u 5-ARI se dostavuje za 3–6 měsíců (27). Opožděný nástup účinku 5-ARIs je důvodem, proč je jejich monoterapeutické použití méně časté. Další jejich nevýhodou je ovlivnění hladiny PSA, kterou po nástupu plného účinku snižují o 50 %. Několik studií ukázalo, že současné podání α-adrenergních blokátorů a 5-ARI vede k prodloužení doby do vzniku akutní močové retence a oddálení chirurgické léčby, avšak pouze 5-ARI snižují dlouhodobé riziko obou těchto nežádoucích událostí (progresi) (28). Přestože obě skupiny léků jsou metabolizovány enzymy cytochromu P450, nebyla mezi nimi prokázána interakce.

Jímací příznaky (iritační) se nejčastěji léčí (anticholinergiky) antimuskariniky, která blokují M2 a M3 receptory a snižují cholinergickou regulaci svaloviny močového měchýře (detruzoru) (9). Jejich současná aplikace s 5-ARI a α-adrenergními blokátory je indikována u mužů s převažujícími jímacími (iritačními) LUTS. Efekt medikamentózní léčby je možné sledovat pomocí IPSS, ultrasonograficky anebo orientačně i podle změny hodnoty PSA. Stamey, a spol. stanovili korelaci mezi PSA a objemem prostaty, kdy 1 g BHP prostaty se rovná 0,30 ng/ml PSA (29).

Aktuálním cílem léčby LUTS/BHP je tedy nejen zlepšení LUTS a zvýšení QoL, ale i předcházení progresu nemoci a prevence invazivní léčby. Těmto záměrům se nejvíce přibližuje kombinovaná medikamentózní léčba, která vychází z představy spolupůsobení dvou léků odlišného efektu na LUTS/BHP (ovlivnění dynamické složky α-adrenergních blokátorů a mechanické složky 5-ARI). Myšlenka kombinování léčby není nová, neboť již v letech 1996–2003 proběhly dvě dvojité zaslepené studie s placebo větví (PREDICT a VA Coop) (30, 31) a dvě bez placebo (ALFIN a kanadská) (32, 33). Žádná ze studií neprokázala přínos kombinované léčby v redukcii IPSS oproti monoterapii α-adrenergními blokátory. Z dnešního pohledu, kdy je znám opožděný nástup 5-ARI, to pro krátkost trvání studií (1 rok) ani nebylo možné. Možnost prevence progresu BHP v těchto studiích nebyla zkoumána.

Současný pohled na kombinovanou léčbu vychází ze závěrů dvou velkých studií: Medical Therapy of Prostatic Symptoms Study (MTOPS) a Combination of Avodart and Tamsulosin trial (CombAT), které se výše uvedeným chybám vyhnuly a vyvrátily negativní hodnocení kombinované léčby.

Tabulka 2. Randomizované klinické studie, srovnávající kombinovanou léčbu BHP s monoterapií a placebem

Autoři Léčba	Vstup počet	Dokončilo počet	Délka léčby	Výsledky	Nežádoucí účinky
Roehrborn					
1: tamsulosin (CombAT) (0,4 mg/d) 2009	1 611	1 254	2 roky	kombin. léčba podstatně zlepš.	1 = 136 oproti 1 a 2
2: dutasterid (0,5 ng/d) Max	1 623	1 301		kombin. léčba významně zlepš.	2 = 108 oproti 1 a 2
3: komb. 1 a 2	1 610	1 267			3 = 154
McConnell					
1: doxazosin (MTOPS) (8 mg/d) progresse oproti placebo 2003	756	582	6 let	1, 2, 3 redukují riz. KL	1 = 22,22
2: finasterid (5 mg/d) oproti 1 a 2	768	565		↓ kombin. léčba, progresse KL	2 = 17,37
3: komb. 1 a 2	786	598		riziko AMR a chir. I. u kombin. léčby	3 = 28,51
4: placebo	737	534	14,25	signif. ↓ než u 1 a 2	
Kirby					
1: doxazosin (PREDICT) (4-8 mg/d)	275	250	1 rok	1 a 3 signif. ↓ vých. I-PSS oproti 2 a placebo 2003	1 = 32
2: finasterid (5 mg/d) oproti 2 a placebo	264	239		1 a 3 signif. ↓ Q max.	2 = 34
3: komb. 1 a 2	286	265		kombin. léčba není lepší než 1	3 = 35
4: placebo	270	253	30		
Lepor					
1: terazosin (VA (10 mg/d) oproti 2 a placebo Cooperative)	305	256		1 rok i-PSS signif. ↓ u 1a3	1 = 18
2: finasterid 1996 (5 mg/d) oproti 2 a placebo	310	243		Q max. signif. ↓ u 1 a 3	2 = 15
3: komb. 1 a 2	309	254		kombin. léčba nebyla efektiv. než 1	3 = 24
4: placebo	305	254	5		

The Medical Therapy of Prostatic Symptoms Study (MTOPS)

MTOPS probíhala v 17 klinických centrech, s průměrnou dobou sledování 4,5 roku. Jednalo se o studii dvojnásobně slepou, do které bylo zařazeno 3 047 mužů starších 50 let, s klinickými známkami BHP. Vstupní PSA hodnota byla určena do 10 ng/ml. Celý soubor byl rozdělen do 4 větví, kde nemocní dostávali perorálně placebo, finasterid 5 mg, doxazosin 8 mg a finasterid plus doxazosin (ve stejné dávce). Cílem studie bylo srovnat účinek placeba, doxazocinu, finasteridu a jejich kombinace na klinickou progresi. Klinická progresse byla definována: vzestupem IPSS z výchozí hodnoty o ≥ 4 body, akutní močovou retencí, močovou inkontinencí, renální insuficiencí anebo recidivující infekcí močových cest. MTOPS prokázala bezpečnost kombinované léčby a signifikantní snížení rizika klinické progresse BHP ve srovnání s monoterapií finasteridem a doxazosinem. Studie také potvrdila, že kombinovaná léčba a monoterapie fina-

steridem snižují dlouhodobé riziko progresse a že finasterid sám nebo v kombinaci s doxazosinem podstatně snižuje riziko akutní močové retence a nutnosti chirurgické léčby u BHP (28).

The Combination of Avodart and Tamsulosin Trial (CombAT)

CombAT byla mezinárodní, multicentrická, randomizovaná, dvojnásobně zaslepená, paralelně dělená studie. Do studie, která trvala 4 roky, bylo zařazeno 4 844 pacientů se středními až těžkými LUTS/BHP, s prostatou ≥ 30 ml a sérovým PSA 1,5–10 ng/ml. Namátkově vybraní nemocní s klinickou diagnózou BHP (stáří ≥ 50 let) obdrželi denně perorálně buď dutasterid 0,5 mg plus tamsulosin 0,4 mg nebo v monoterapii dutasterid či tamsulosin 0,4 ve stejných dávkách. Primárním cílem studie byla doba do první akutní močové retence nebo BHP operace. Druhotné cíle zahrnovaly klinickou progresi BHP anebo LUTS. Závěrečné hodnocení 3 195 (66 %) pacientů ukázalo, že kombinovaná léčba

je signifikantně lepší než monoterapie tamsulosinem v redukcí snížení relativního rizika akutní močové retence a nutnosti chirurgické léčby. To se však nepotvrdilo při srovnání efektu kombinované léčby a dutasteridu. Kombinovaná léčba se ukázala signifikantně lepší než monoterapie tamsulosinem i dutasteridem při snížení relativního rizika progresse BHP a při redukcí IPSS. Kombinovaná léčba ve srovnání s monoterapií také významným způsobem zlepšuje QoL a spokojenost s léčbou. Kombinovaná léčba je signifikantně efektivní u mužů s objemem prostaty ≥ 25–30 ml (34).

Tabulka 3. Faktory rizika progresse u BHP (Crawford, 2006)

Výchozí charakteristiky
■ velikost prostaty ≥ 31 ml
■ PSA ≥ 1,6 ng/ml
■ Q max (UFM) < 10,6 ml/s
■ močové reziduum ≥ 39 ml
■ věk ≥ 62 let
■ přetrvávající závažné LUTS

Tabulka 4. Zjednodušené schéma léčby LUTS/BHP

Stupně léčby LUTS/BHP	Indikace
1. Pozorné vyčkávání (podrobná informace o BHP a komplikacích, nutnost pravidelných kontrol)	obtíže nemocného příliš neobtěžují (iPSS ≤ 7) Nejsou komplikace: hematurie, dilatace HMC, infekce močových cest, retence moči
2. Alfa-blokátory – vliv na obstrukci hrdla (přednost uroselektivní: alfuzosin, tamsulosin nebo silodosin)	symptomatický pacient, se středně těžkými LUTS (iPSS ≤ 12–20) a PSA < 1,4 ng/ml (větší efekt u prostat < 30 ml)
3. Inhibitory 5α-reduktázy	symptomatický pacient, se středně těžkými LUTS (iPSS ≤ 12–20) a PSA < 1,4 ng/ml (u prostat ≥ 30 ml), s vysokým rizikem progresu
4. Kombinovaná léčba – vliv i na progresi (prevence akutní močové retence a invazivní léčby vers. nárůst nežádoucích účinků)	symptomatický pacient, s těžkými LUTS (iPSS ≥ 21) a PSA ≥ 1,4 ng/ml (u prostat ≥ 30 ml), s vysokým rizikem progresu
6. Invazivní léčba	symptomatický nemocný nesnášející nebo nereagující na medikamentózní léčbu

Kombinovaná léčba

EAU doporučené postupy uzavírají: „Kombinace 5ARI a α-adrenergní blokátory se jeví jako přínosná podle současně dostupných dat“ (35). AUA doporučené postupy zaujímají konkrétnější stanovisko: „Kombinace 5ARI a α-adrenergní blokátory (kombinovaná léčba) je vhodný a efektivní způsob léčby nemocných s LUTS spojených s prokazatelným zvětšením prostaty“ (36). Kombinovaná léčba je realizovaná buď současným perorálním podáním finasteridu (5 mg) a doxazosinu (4–8 mg) anebo Duodartu, kde jedna tableta obsahuje dutasterid (0,5 mg) i tamsulosin (0,4 mg). Je nutné pamatovat na 50 % snížení hladiny PSA po nástupu plného účinku 5-ARI (do 6 měsíců) a nastavit si novou prahovou hodnotu pro další monitoring. Kombinovaná léčba je zatížena většími nežádoucími účinky ve srovnání s monoterapií. Oproti monoterapii 5-ARI (erektilní dysfunkce, snížené libido a abnormální ejakulace) je to vyšší stupeň impotence a u α-adrenergních blokátorů (astenie) častější závratě a hypotenze. Důležitou otázkou u kombinované léčby je délka aplikace. Tento problém řešila Symptom Management After Reducing Therapy (SMART-1) studie, která prokázala, že nemocný může po 6 měsících přerušit léčbu α-andregerní blokátory při kontinuální léčbě 5-ARI (37, 38). KL je indikována u nemocných s vysokým rizikem progresu (tabulka 3), kteří jsou ochotni tolerovat nežádoucí účinky.

Závěry

- Základem léčby LUTS/BHP je správná diagnóza, posouzení závažnosti LUTS i rizika progresu BHP.
- Diagnóza vychází z anamnézy, která se zaměřuje na mikční i iritační příznaky. V objektivizaci obtíží i v monitorování léčby má pevné místo skórování dotazníky, z nichž nejpoužívanější je tzv. I-PSS (International Prostate Symptom Score).

- Klinické vyšetření se opírá o fyzikální vyšetření břicha (palpační reziduum), ledvin a per rectum (posouzení velikosti, tvaru a konzistence prostaty).
- Ze zobrazovacích metod ve většině případů dostačuje ultrasonografické abdominální, případně transrektální vyšetření (velikost prostaty, močového rezidua a posouzení ledvin a horních močových cest).
- Nedílnou součástí je vyšetření moči (chemické i bakteriologické), stanovení hladiny sérového PSA a orientační posouzení renálních funkcí (kreatininémie).
- Z urodynamických vyšetření přichází v úvahu uroflowmetrie a jen u mladších nemocných nebo u pacientů s neurologickým onemocněním jsou indikována vyšetření další (cystometrie, PQ studie). Velikost prostaty nemusí korelovat s obtížemi, ale je zásadní při rozvaze o způsobu konzervativní léčby.
- Pokud není k dispozici ultrasonografie, pak může být pomocníkem hodnota PSA (1,5 ng/ml bez ohledu na věk odpovídá objemu prostaty 30 ml).
- Nárůst PSA (po vyloučení Ca) svědčí o progresi onemocnění.
- Na základě nejnovějších poznatků je nutné nemocné stratifikovat podle rizika komplikací a progresu. Riziko progresu se hodnotí podle zkušeností MTOPS na základě 5 parametrů (tabulka 3).
- Podávání α-adrenergních blokátorů u kombinované léčby je možné u nemocných se středním stupněm obtíží po 6–9 měsících přerušit. Nedoporučuje se u nemocných se závažnými obtížemi (vysoké IPSS).
- Stupně léčby PSA ukazuje v přehledu tabulka 4.
- Kombinovaná léčba je bezpečná i efektivní.
- Kombinovaná léčba je indikována u nemocných s rizikem progresu LUTS/BHP a nebezpečím vzniku akutní močové retence a nutnosti invazivní léčby.

Literatura

1. Liber MM, Rhodes T, Jacobson S, et al. Natural history of benign prostatic enlargement: long-term longitudinal population-based study of prostate volume doubling times. *BJU Int* 2010; 105: 214–219.
2. Roehrborn CG, Kurth KG, Leriche A, et al. Diagnostic recommendations for clinical practice. In Cockett, ATK et al. The 2nd International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia. Paris, 1993: 271–342.
3. Chapple CR. BHP disease management. *Eur Urol* 1999; 36(Suppl 3): 1–6.
4. Hušek P, Pacovský J, Košina J, et al. Léčba BHP v České republice v kontextu doporučených postupů EAU. *Urol. praxi* 2012; 13: 56–61.
5. Abrams P, Cardozo, Fall M, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology* 2003; 61: 37–69.
6. Rosenberg MT, Staskin DR, Kaplan SA, et al. A practical guide to the evaluation and treatment of male lower urinary tract symptoms in the primary care setting. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 1535–1546.
7. Mirone V, Imbimbo C, Longo N, Fusco F. The detrusor muscle: an innocent victim of bladder outlet obstruction. *Eur Urol* 2007; 51: 57–66.
8. Häkkinen JT, Hakama M, Huhtala H, et al. Impact of LUTS using bother index in Dan-PSS-1 questionnaire. *Eur Urol* 2007; 51: 473–478.
9. Abrams P, Anderson, KE. Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder. *BJU Int* 2007; 100: 987–1006.
10. Malloy BJ, Price DT, Price RR, et al. Alpha1-adrenergic receptor subtypes in human detrusor. *J Urol* 1998; 160: 937–943.
11. Pacovský J. Nykturie – jak ji znáte i neznáte. *Urol. praxi* 2011; 12(2): 92–96.
12. Holtgrewe HL, Menuet WK, Dowd JB, et al. Transurethral prostatectomy: practical aspects of the dominant operation in American urology. *J Urol* 1989; 141: 248–263.
13. Louda M, Němečková E, Pacovský J, et al. Čestnost operací prostaty u pacientů léčených pro BHP. *Ces Urol* 2009; 13: 310.
14. Djavan B, Fong YK, Harick M, et al. Longitudinal study of men with mild symptoms of bladder outlet obstruction treated with watchful waiting for four years. *urology* 2004; 64: 1144–1148.
15. Novák K. Terapie non-neurogenických poruch mikce u mužů. *Urol. praxi* 2011; 12: 147–151.
16. Brodák M, Holub L. Farmakoterapie benigní hyperplazie prostaty – prevence, účinné preparáty, nežádoucí účinky. *Ambulantní terapie* 2007; 5: 75–79.
17. Klečka J, Hora M, Běhounek P, et al. Současné možnosti léčby mikčních symptomů dolních močových cest. *Urol. praxi* 2010; 11(3): 124–130.
18. Caine M, Perlberg S, Meretyk S. A placebo-controlled double-blind study of the effect of phenoxybenzamine in benign prostatic obstruction. *Br J Urol* 1978; 50: 551–554.
19. Garg G, Singh D, Saraf S. Management of benign prostate hyperplasia: an overview of alpha-adrenergic antagonists. *Biol Pharm Bull* 2006; 29: 1554–1558.

20. Caine M. Alfa-adrenergic mechanismus in dynamics of benign prostate hypertrophy. *Urology* 1988; 32(Suppl 6): 16–20.
21. Anderson KE. Storage and voiding symptoms: pathophysiologic aspects. *Urology* 2003; 62: 3–10.
22. Emberton M, Zinner N, Michel MC, et al. Managing the progeression of lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia: therapeutic options for the men at risk. *BJU Int* 2007; 100: 249–253.
23. Madersbacher S, Alivizatos G, Nordling J, et al. EAU 2004 guidelines on assessment, therapy, and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BHP guidelines). *Eur Urol* 2004; 46: 547–554.
24. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh PC, et al. The effect of finasterid on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1998; 338: 557–563.
25. McConnell JD, Roehrborn CG, Baptista OM, et al. The long-term effect of doxazosin, finasterid, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349: 2387–2398.
26. Debruyne F, Barkin J, van Erös P, et al. Efficacy and safety of long-term treatment with the 5 α -reductase inhibitor dutasterid in men with symptomaic benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2004; 46: 488–495.
27. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, et al. Efficacy and safety of dual inhibitor of 5-alfa-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostate hyperplasia. *Urology* 2002; 60: 434–441.
28. McConnell JD, Roehrborn CG, Baptista OM, et al. The long-term effect of doxazosin, finasterid, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349: 2387–2398.
29. Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al. Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987; 317: 909–916.
30. Kirby RS, Rehrborn C, Boyle P, et al. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasterid, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazocin and Combination Therapy (PREDICT) trial. *Urology* 2003; 61: 119–126.
31. Lepor H, Williford WO, Marry MJ, et al. The efficacy of terazosin, finasteride and combination of both in benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1996; 335: 533–539.
32. Debruyne FM, Jardin A, Colloi D, et al. Sustained-release alfuzosin, finasterid and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. European ALFIN Study Group. *Eur Urol* 1998; 34: 169–175.
33. Savage SJ, Spungen AM, Galea G, et al. Combination medical therapy for symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Can J Urol* 1998; 5: 578–584.
34. Roehrborn CG, Barkin J, Siami P, et al. Clinical outcomes after combined therapy with dutasterid plus tamsulosin or monotherapy in men with benign prostatic hyperplasia (BPH) by baseline characteristic: 4-year results from the randomized, double-blind Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) trial. *BJU Int* 2011; 107: 946–954.
35. de la Rosette JJ, Alivizatos G, Madersbacher S, et al. European Association of Urology: guidelines on benign prostatic hyperplasia 2004. Available et www.uroweb.nl.
36. American Urological Association Practice Guidelines Committee. AUA Guideline on management of benign prostatic hyperplasia (2003). Diagnosis and treatment recommendations. *J Urol* 2003; 170: 530–547.
37. Baldwin KC, Ginsberg PC, Roehrborn CG, Harkaway RC. Discontinuation of alpha-blockade after initial treatment with finasteride and doxazosin in men with lower urinary tract symptoms and clinical evidence of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2001; 58: 203–209.
38. Barkin J, Guimaraes M, Jakobi G, et al. Discontinuation alpha-blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with 5 α -reductase inhibitor dutasterid. *Eur Urol* 2003; 44: 461–466.

Článek přijat redakcí: 24. 4. 2012

Článek přijat k publikaci: 13. 6. 2012

prof. MUDr. Jan Dvořáček, DrSc.

Urologická klinika VFN

a 1. LF UK v Praze

U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

jan.dvoracek@lf1.cuni.cz

