

Přehled současné farmakoterapie LUTS

MUDr. Vladimír Giblo, MUDr. Miroslav Louda, Ph.D., MUDr. Jaroslav Pacovský, Ph.D.

Urologická klinika FN a LF UK Hradec Králové

Symptomy dolních močových cest (LUTS) představují věkově závislé onemocnění, které má významný dopad na kvalitu života. Její léčba prodělala v posledních patnácti letech ohromný pokrok. Nejčastěji používaným způsobem léčby je farmakoterapie. V tomto článku popisují možnosti současné farmakoterapie, její efektivitu i nežádoucí účinky.

Klíčová slova: LUTS (lower urinary tract symptoms), symptomy dolních močových cest, hyperaktivní měchýř, hyperplazie prostaty.

Overview of the current pharmacotherapy of LUTS

Low urinary tract symptoms (LUTS) present age-related disease with important impact on the quality of life. Therapy of LUTS has been dramatically changed in the last fifteen years. The most frequently used therapy is the pharmacotherapy at present. This paper describes current possible pharmacological treatment, its effectivity and side effects.

Key words: LUTS (lower urinary tract symptoms), lower urinary tract symptoms, overactive bladder, benign prostatic hyperplasia.

Urol. praxi, 2014; 15(3): 108–114

LUTS (lower urinary tract symptoms) jsou symptomy spojené s poruchou dolních močových cest a dělíme je do tří skupin: jímací symptomy (subjektivní příznaky spojené s jímací funkcí dolních močových cest), mikční symptomy (subjektivní příznaky spojené s vyprazdňováním močového měchýře) a postmikční symptomy (subjektivní příznaky pociťované ihned po vymočení) (tabulka 1). LUTS mohou být způsobeny strukturálními nebo funkčními abnormalitami v jedné nebo i více částech dolních cest močových, které jsou tvořeny močovým měchýřem, hrdlem močového měchýře, prostatou, mechanismem distálního svěrače a močovou trubicí. LUTS mohou rovněž vznikat v důsledku patologií v periferním či centrálním nervovém systému, jež zabezpečují nervovou kontrolu dolních cest močových. Dále se mohou LUTS objevit v důsledku kardiovaskulární, respirační nebo renální dysfunkce.

Klinické projevy, které pacient vnímá nejčastěji, jsou mikční symptomy dolních cest močových, které je možno rozdělit na dvě skupiny; obstrukční a iritační. Mezi obstrukční příznaky řadíme opožděný nástup mikce, přerušovaný a slabý proud moči, prodlouženou dobu močení,

pocit nedokonalého vymočení až retenci moči s paradoxní ischurií. Pro pacienta jsou však větší zátěží iritační symptomy. Mezi tyto patří: častá frekvence mikce, urgence až urgentní inkontinence, časté a bolestivé mikce nebo nykturie. Prevalence LUTS narůstá přímo úměrně s věkem. Výčet možných příčin LUTS je shrnuto ve schématu 1.

Možnosti léčby LUTS

- Konzervativní postup
- Farmakoterapie
- Chirurgická léčba

Konzervativní postup

- Watchful waiting – behaviorální léčba
- Edukace + uklidnění (kancerofobie!!!)
- Úprava životního stylu

Pozorné sledování

(WW – watchful waiting)

Pozorné sledování jako způsob léčby v současné době uplatňujeme u řady pacientů s LUTS, kteří nemají vysokou míru obtíží. Jedná se o nemocné s mírnými symptomy dolních močových cest, u kterých je kvalita života ovlivněna jen minimálně nebo vůbec ne a nepotřebují tedy far-

makologickou léčbu. Součástí konzervativního postupu je uklidnění pacienta a jeho edukace, poskytnutí informací, vyloučení kancerofobie, pravidelné sledování a úprava životního stylu pacienta (snížení příjmu tekutin v určitou dobu, zmírnění příjmu kofeinu, alkoholu, kontrola, event. úprava chronické medikace). Během sledování bude pouze u části pacientů (pokud zůstanou neléčení) onemocnění progredovat. Naopak u řady nemocných zůstávají symptomy stabilní řadu let a některé se dokonce mohou v průběhu pozorného sledování spontánně zlepšit.

Farmakologická léčba

V léčbě pacientů s LUTS existuje mnoho možností, které jsou závislé na potížích pacienta a dostupnosti farmakologické a chirurgické péče.

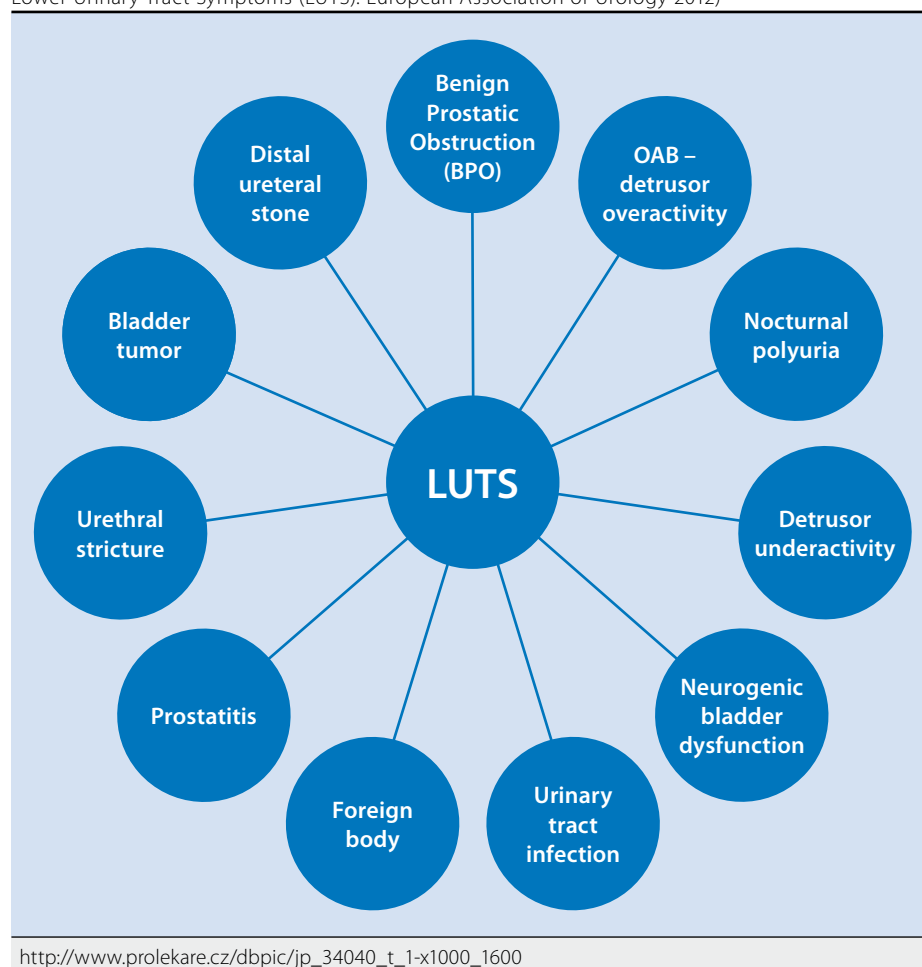
Fytoterapie

Rostlinné léčivé preparáty se vyrábějí z kořenů, semen, pylu, kůry nebo plodů jedné rostliny (monopreparáty), nebo se do jedné tablety kombinují extrakty ze dvou nebo více rostlin (kombinované preparáty). Pro přípravu extraktů se užívá řada různých rostlin. Používání bylinných preparátů je známé již z Egypta několik století před Kristem. Nejznámějším a nejpoužívanějším preparátem je lipidosterolový extrakt z plodů trpasličí palmy *Serenoa repens* (*Sabal Serrulata*, *Saw palmetto*), která roste na jihovýchodě Severní Ameriky. Vyráběné preparáty jsou Prostamol uno, Capistan, Prostagutt, Spalda Sabal. Dalším fytopreparátem je Tadenan, což je extrakt z kůry africké švestky (*Pygeum africanum*), která roste v Jižní a Střední Americe. K dalším fytopreparátům patří kombinace *Pygeum africanum* a extraktu z kořínků kopřivy

Tabulka 1. Rozdělení symptomů LUTS (30)

Jímací symptomy	Mikční symptomy	Postmikční symptomy
Polakisurie (zvýšená frekvence močení přes den)	Slabý proud moči	Pocit neúplného vyprázdnění močového měchýře
Nykturie	Rozstříkávání proudu moči	Únik malého množství moči bezprostředně po vymočení
Urgence	Přerušovaný proud moči	
Urgentní inkontinence	Obtížné spuštění močení	
Stresová inkontinence	Nutnost tlačit při močení	
Směšaná inkontinence		

Schéma 1. Multifaktoriální etiologie LUTS (M. Oelke, A. Bachmann, A. Descazeaud, M. Emberton, S. Gravas, M.C. Michel, J. N'Dow, J. Nordling, J.J. de la Rosette Guidelines on the Management of Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS). European Association of Urology 2012)



dvojdome (Urtica dioica) – Prostatonin, extrakt z kopřivy Urtica dioica – Bazoton. Méně známé jsou další extrakty: z africké brambory – Hypoxis rooperi rostoucí v Africe – Harzol, Azuprostat, semínka dýňovité rostliny cukety (Cucurbita pepo) – Curbicin, extrakt z výhonků topolu (Populus nigra) – Adenol Forte, extrakt z žitných pylových zrnků (Secale cereale) – Cernilton Forte a další (tabulka 2). V Čechách je jistě nejznámější vrbovka malokvětá, která byla ještě před 15–20 lety často používána. I dnes, pokud chceme neinvazivní

léčbu s minimálním rizikem nežádoucích účinků, je vrbovka ideální fytoterapeutikum. Největší slabinou fytopreparátů je jejich ne zcela prokázaný léčebný účinek. Předpokládá se, že působí protizánětlivě, blokují 5 α -reduktázu a ovlivňují růstové faktory (1). Jsou vhodné spíše u LUTS mírného stupně. Použití fytoterapie zůstává problematické z důvodu různých koncentrací účinných látek v produktech různých značek obsahujících stejná fytoterapeutická agens. Metaanalýzy extraktů těchto rostlin se zdají být nepodložené a výsledky těchto

to analýz musejí být interpretovány s opatrností. Fytopreparáty jsou lékem první volby u nemocných s lehkým a středním stupněm obtíží LUTS a u pacientů, kde je ostatní léčba kontraindikována (2). Nežádoucí účinky jsou minimální, nejčastěji se popisují mírné gastrointestinální obtíže. Další obtíže typu sníženého libida, bolesti hlavy, břišní bolesti a chřipce podobným symptomům jsou vzácné.

Antagonisté alfa-1 adrenergických receptorů (alfa-1 blokátory)

Kontrakce hladké svaloviny prostaty u člověka je převážně, ne-li výlučně, vyvolávána alfa-1A adrenoreceptory. Alfa blokátory jsou založené na objevech M. Caina, který v polovině 70. let (1974) publikoval své studie prokazující snížení uretrální rezistence blokadou prostatických alfa-1 receptorů neselektivním fenoxibenzaminem (9, 10). Lepor a Shapiro pak prokázali selektivními alfa-1 blokátory primární vliv alfa-1 receptorů na tonus hladké svaloviny prostaty (7, 8). V posledních letech řada prací dokládá heterogenicitu alfa-1 receptorů, v současnosti jsou známy nejméně 3 podtypy. Alfa-1 adrenoreceptory (obrázek 1) lze prokázat v hladkých svalových vláknech tkání mnoha orgánových systémů, především v kardiovaskulárním. Látky s alfa-1 antagonistickým efektem, vedle snížení intrauretrálního prostatického tlaku, navozují z urologického hlediska některé nežádoucí účinky, poněkud ve snižování ortostatického krevního tlaku.

Alfablokátory – účinkují snížením dynamického prvku obstrukce prostaty antagonizací adrenergických receptorů zodpovědných za tonus hladkých svalů v prostatě a hrdle močového měchýře. Terapie alfablokátory může vést k rychlému zlepšení symptomů o 20–50 % a ke zlepšení rychlosti průtoku moči o 20–30 %. Pokud pacient nepozoruje zlepšení symptomů během 8týdenní léčby, má být tato ukončena.

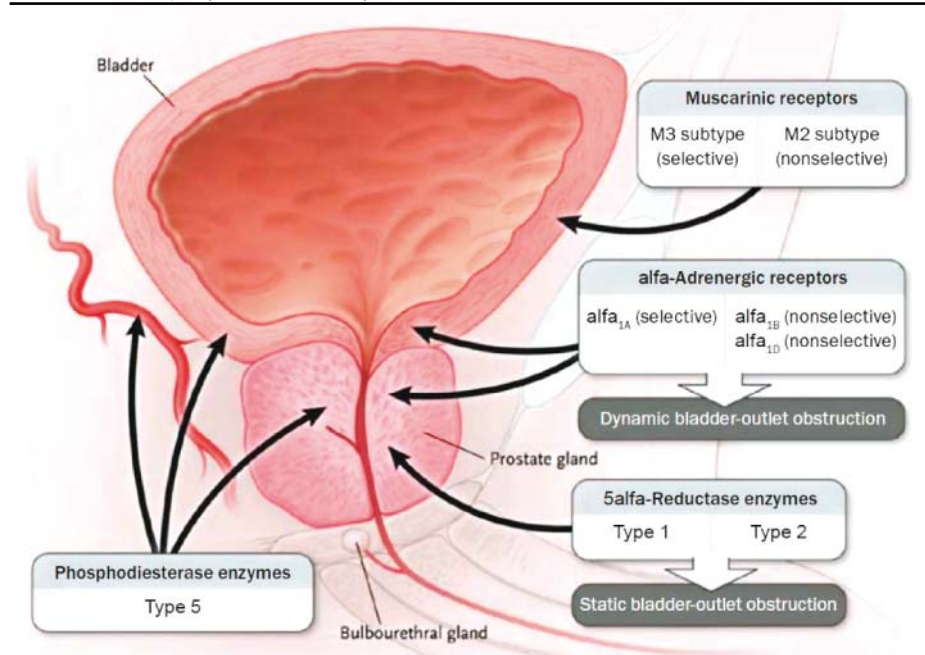
Alfuzosin – první v ČR dostupný alfablokátor k léčbě BPH. Má nejnižší výskyt retrográdní

Tabulka 2. Fytoterapeutika pro léčbu LUTS/BPH

Rostlina	Název preparátu
trpasličí palma – Serenoa repens (Saw palmetto)	Prostamol uno, Capistan, Prostagutt, Spalda sabal, Prostanon
africká švestka – pygeum africanum	Tadenam
kopřiva dvojdome – Urtica dioica	Bazoton, Urtica APS
kombinace Pygeum africanum a Urtica dioica	Prostatonin
africká brambora – Hypoxis rooperi	Harzol, Azuprostat
cuketa – Cucurbita pepo	Curbicin-cucurbita pepo, Pumpkin
topol černý – Populus nigra	Adenol Forte
žitná pylová zrnka – Secale cereale	Cernilton Forte
vrbovka malokvětá – Epilobium parviflorum Schreb	Vrbovková nať

Tabulka 3. Některé α -blokátory dostupné v ČR

Účinná látka	Komerční název preparátu
Alfuzosin	Alfuzosin, Alfuzostad, Xatral
Doxazosin	Cardura, Dosan, Doxa, Doxazosin, Dozone, Kamiren, Windoxa XL, Zoxon
Tamsulosin	Apo-tamis, Damurgin, Fokusin, Lannatam, Omnic tocas, Solesmin, Taflosin, Tamipro, Tamsec, Tamsucap, Tamurox, Tanyz, Urostat
Terazosin	Hytrin, Kornan, Terazosin
Silodosin	Silodex, Urorec

Obrázek 1. Receptory dolních močových cest (29)

ejakulace, a je proto vhodný pro mladší muže odmítající tento typ nežádoucího účinku.

Doxazosin – stejně jako alfuzosin je vyráběn v retardované formě, zlepšující farmakokinetický profil. U pacientů s hypertenzní chorobou by neměl být podáván v monoterapii k ovlivnění krevního tlaku (závěry studie ALHAT).

Tamsulosin – užívá se jednou denně. Nejvýrazněji snižuje noční močení a má nejnižší výskyt ortostatických hypotenzí, a je proto vhodný i pro pacienty nad 70 let věku. U pacientů před operací katarakty má být s dostatečným časovým předstihem vysazen, protože může způsobit „syndrom plovoucí duhovky“.

Terazosin – byl vyvinutý jako antihypertenzivum, lze podávat v monoterapii k ovlivnění hypertenze, není selektivní alfablokátor, častěji se vyskytují závratě a astenie.

Silodosin – Tento preparát se vyznačuje vysokou afinitou a selektivitou k α_{1A} adrenergickým receptorům a naopak velmi nízkou afinitou k α_{1B} receptorům. Z tohoto důvodu je míra výskytu ortostatické minimální. Z nežádoucích účinků udávaných pacienty bývá reverzibilní retrográdní ejakulace, je možný syndrom vlající duhovky. Silodosin je užíván v dávce 4 a 8 mg jedenkrát denně. S ohledem na účinnost je silodosin možno podávat pacientům se středně těžkými a dokonce i těžkými symptomy dolních močových cest v souvislosti s BPH.

Vedlejší účinky – léky užívané též jako antihypertenziva mohou především na počátku léčby navodit ortostatickou hypotenzi s vážnými důsledky. Méně časté jsou bolesti hlavy, nau-

zea a další. Podle srovnávacích studií lze říci, že 4–10% pacientů přeruší léčbu pro tyto nežádoucí účinky u alfuzosinu a tamsulosinu a dvojnásobný počet u terazosinu a doxazosinu (14). Dalšími nežádoucími účinky mohou být sexuální, zejména retrográdní ejakulace. Ty se nejčastěji vyskytují u tamsulosinu (11), méně často u ostatních preparátů a nebyly popsány u alfuzosinu (13, 12).

V současné době jsou na trhu alfablokátory s řízeným uvolňováním.

Inhibitory 5alfa-reduktázy (5ARI)

V současné době je možný pouze jeden druh hormonálně založené terapie, a to pomocí inhibitorů 5alfa-reduktázy, které zamezují přeměně biologicky méně aktivního testosteronu (TST) na jeho účinnější formu dihydrotestosteron (DHT). Existují dva izoenzymy, izoenzym I typu 5 α -reduktázy je s predominatní aktivitou v extraprostatické tkáni, ale také v kůži a v játrech. Jeho expresní aktivita v tkáni prostaty je minimální. Naopak izoenzym 5 α -reduktáza II typu je predominantně exprimován a je aktivní v prostatě. Mezi běžně užívané inhibitory 5 α -reduktázy patří finasterid (inhibující pouze izoformu typu II) a dutasterid (inhibující obě izoformy enzymu). Klinická významnost duální inhibice není zcela vyjasněna. Dlouhodobé užívání tohoto léku vede k poklesu hladiny DHT v séru u finasteridu o 75% u dutasteridu až o 90%. Nicméně prostatická koncentrace DHT klesá u obou inhibitorů stejně o 85 až 90%. Při zamezení konverze TST na DHT dochází k poklesu jak sérových hladin, tak intraprostatických hladin. Tento stav vede k atrofii glandulárně-epiteliální komponenty

tkáně prostaty i v přechodné zóně a následně ke zmenšení objemu prostaty o 20–30%. Doba účinku inhibitoru 5alfa-reduktázy se odhaduje po vysazení na cca 6 let. Po tuto dobu lze pozorovat stacionární velikost prostaty. Inhibitor 5alfa-reduktázy snižuje hladinu PSA na polovinu (15). Vzhledem k tomu, že při léčbě inhibitory 5alfa-reduktázy hodnota PSA dlouhodobě klesá, měli by mít tyto pacienti za 6 měsíců po zahájení léčby stanovenou novou výchozí hodnotu PSA. Elevace PSA nad každou další nejnižší hodnotu během léčby inhibitory 5alfa-reduktázy, která je potvrzena dalším odběrem, může signalizovat přítomnost karcinomu prostaty a musí být pečlivě vyhodnocena. Nežádoucí účinky se týkají hlavně sexuální funkce. Ve studii PLESS byl zaznamenán pokles libida (6,4%), impotence (8,1%), snížení objemu ejakulátu (3,7%).

Mirabegron

(beta-3 adrenergní agonista)

Signifikanční část LUTS je způsobena dysfunkcí detruzoru (věkem podmíněnou, neurogenní nebo na podkladě primárních onemocnění močového měchýře) a dalšími stavy, jako jsou polyurie, poruchy spánku a různá systémová onemocnění, která nemají přímý vztah k prostatě a močovému měchýři. Mirabegron jako zástupce nové třídy léčiv pro terapii OAB je aktivní, selektivní agonista beta-3 adrenoceptoru, snižuje frekvenci kontrakcí detruzoru v průběhu plnicí fáze bez ovlivnění amplitudy stahu močového měchýře při mikci. V rozsáhlých studiích III. fáze mirabegron prokázal vysokou účinnost na symptomy OAB a zaznamenal signifikantní redukcí počtu epizod urgencye, urgentní inkontinence a frekvence močení. Bezpečnostní profil byl srovnatelný s placebem. Nejčastějším nežádoucím účinkem přípravku Betmiga zaznamenaným u více než 1 osoby ze 100 je tachykardie a nejčastějším nežádoucím účinkem zaznamenaným u méně než 3 osob ze 100 je infekce močových cest. Mezi závažné, nicméně vzácné nežádoucí účinky, patří fibrilace síní a alergie.

Parasympatolytika (antimuskarinika)

Projevy LUTS v sobě obsahují symptomy hyperaktivního močového měchýře, jako jsou frekventní mikce, urgencye a urgentní inkontinence. Tyto symptomy patří mezi nejvíce zatěžující a zhoršující kvalitu života pacientů. Kontrakce detruzoru močového měchýře je zprostředkována účinkem acetylcholinu na muskarinových receptorech (obrázek 1) s následnou kontrakcí hladké svaloviny. Acetylcholin působí na hladkou

svalovinu měchýře prostřednictvím muskarinových receptorů. Tyto receptory se vyskytují i v jiných částech těla a rozlišujeme celkem pět podtypů (M1–M5). Na povrchu buněk detruzoru se v převaze vyskytují receptory M2 z 80 % a M3 z 20 %. Nicméně za kontrakci hladké svaloviny detruzoru jsou zodpovědné pouze M3 receptory. Role M2 receptorů zůstává neznámá. Mezi běžně užívaná antimuskarinika patří darifenacin, fesoterodin, oxybutynin, propiverin, solifenacin, tolterodin, trospium. Preparáty byly původně vyvinuté k léčbě LUTS u žen. Nicméně studie potvrdily, že stejně příznivý efekt je i u mužů s LUTS z důvodu poruchy jímací funkce měchýře (overactive bladder – OAB). Testován byl zejména tolterodin a fesoterodin. Po 12–25 týdnech užívání byl pozorován příznivý efekt na frekvenci močení, na urgenci, urgentní inkontinenci a došlo k signifikantnímu poklesu IPSS. Je potřeba zdůraznit, že muži s LUTS a prokázanou subvezikální obstrukcí jsou postiženi rizikem neúplného vyprázdnění močového měchýře či akutní močové retence. Přestože zvýšené riziko, zejména močové retence, nebylo jednoznačně prokázáno, nejsou u této skupiny pacientů antimuskarinika doporučována. Nejlepší efekt tolterodinu byl dosažen u pacientů bez subvezikální obstrukce s malým objemem prostaty a PSA < 1,3 ng/ml. Užívání antimuskarinik u pacientů bez subvezikální obstrukce nevedlo k signifikantnímu zvýšení postmikčního rezidua. Vedlejší účinky (sucho v ústech, rozostřené vidění, zácpa, psychické poruchy atd.) jsou způsobeny působením těchto blokujících látek na receptory v jiných částech těla.

Kontraindikací k podání parasympatolytik jsou: glaukom se zavřeným úhlem, tachykardie, ulcerózní kolitida, toxický megakolon, myastenia gravis, achalázie, obstrukce GIT, retence moči, těhotenství, laktace.

Trospium – kvartérní amin, který neprochází hematoencefalickou bariérou. Proto snižuje jeho centrální nežádoucí účinky. Není však selektivní k jednotlivým podtypům M receptorů. Působí na M1 a M3 receptory, méně i na M2.

Tabulka 4. Antimuskarinika nejčastěji používané k léčbě LUTS v ČR

Účinná látka	Komerční název preparátu
darifenacin	Emselex
fesoterodin	Toviaz
oxybutynin	Ditropan, Uroxal
propiverin	Mictonorm, Mictonetten
solifenacin	Vesicare, Asolfena
tolterodin	Detrusitol, Uroflow
trospium	Spasmed, Smasmex, Uraplex

Tolterodin – má nižší afinitu k receptorům M1, proto je zde nižší incidence xerostomie. Díky nízké liposolubilitě neprostupuje hematoencefalickou bariérou. Je dodáván i ve formě s prodlouženým uvolňováním, co následně snižuje kolísání jeho hladiny.

Solifenacin – je vysoce selektivní preparát působící na M3 receptory. Proto je jeho výhodou působení jen na močové cesty bez vedlejšího efektu na jiné orgány. Má potlačenou afinitu ke slinné žláze, takže nevyvolává xerostomii, když, pak výjimečně.

Fesoterodin – je nejnovějším preparátem se selektivním účinkem na receptory močových cest. Jelikož částečně prostupuje hematoencefalickou bariérou, pak může vyvolávat poruchy spánku. Léčivo obsahuje sóju, proto není vhodné pro pacienty s alergií na sóju nebo arašidy.

Darifenacin – je také selektivním preparátem s účinkem na receptory M3. Má nízkou liposolubilitu, proto nebyly popsány žádné vedlejší účinky na CNS. Také xerostomie a obstrukce je minimální.

Oxybutynin – je nejstarším preparátem užívaným v léčbě hyperaktivního močového měchýře. Lék má kombinovaný spasmolytický účinek na hladkou svalovinu močového měchýře a parasympatolytický účinek – blokuje muskarinové receptory pro acetylcholin. Působí přes M1–M3 receptory. Vede ke snížení počtu urgencí a urgentních úniků moči. Ovlivňuje počet vůli ovládaných mikcí. Má vysokou afinitu ke slinné žláze, víc než k receptorům močového měchýře, častěji xerostomii. Lék je hydrofilní a lehce prostupuje hematoencefalickou bariérou, proto působí centrálně. Vede k závratím nebo somnolenci.

Propiverin – Anticholinergní účinek spočívá v blokování svalové kontrakce neurotropním efektem. Pomocí blokády draslíkových kanálů a prostupu KCl působí muskulotropně. Vede ke snížení intravezikálního tlaku, zvětšení kapacity močového měchýře a snížení urgencí a kontraktility detruzoru močového měchýře. Negativně působí na srdeční nedostatečnost, tachykardii a srdeční arytmiu, které zhoršuje.

Kombinovaná terapie

Alfa-1 blokátory + inhibitory 5alfa-reduktázy

Kombinace přípravků s rozdílným mechanismem účinku vede k synergnímu ovlivnění rozvoje symptomů a prevenci progresi onemocnění. Výsledky kombinované léčby u mužů se středními až závažnými symptomy významněji zlepšily symptomy LUTS, zvýšily parametry uroflowmetrie, pře-

devším Q_{max} a lépe ovlivní progresi onemocnění ve srovnání s monoterapií. Pro kombinovanou léčbu v rámci studií MTOPS a CombAT byla zjištěna následující redukce: celkové riziko progresi 66 vs. 44 % progresi v symptomech 64 vs. 41 %, akutní retence moči 81 vs. 68 %, inkontinence moči 65 vs. 26 % operace prostaty 67 vs. 71 %.

Dlouhodobé podávání kombinované léčby snižuje riziko akutní močové retence a nutnosti chirurgické léčby. Léčba a blokátory spolu s inhibitory 5 α -reduktázy je vhodná pro pacienty s vysokým rizikem progresi onemocnění (objem prostaty nad 40 ml, hladina PSA nad 1,5 ng/ml, věk nad 50 let, tíže symptomů LUTS). Kombinovaná léčba k dosažení efektu by měla být podávána dlouhodobě, déle než 12 měsíců, pro kratší aplikaci není doporučována. Nejčastějšími vedlejšími účinky jsou závratě a slabost, bolesti hlavy, bušení srdce, retrogradní ejakulace, snížení libida, dále pak pocit napětí prsou a u některých mužů dokonce vznik gynekomastie.

Alfa-1 blokátory + antagonisté muskarinových receptorů

U mužů s iritacemi využíváme synergního efektu na α -adrenoceptory a muskarinové receptory (M2 M3) v dolních močových cestách. Tato kombinace snižuje frekvence močení, nykturie i symptomové skóre ve srovnání s α -blokátory v monoterapii. Dříve obávaný možný nárůst postmikčního rezidua u mužů s BPH je minimální a nesignifikantní, přesto je doporučováno častější sledování postmikčního rezidua. U pacientů léčených tolterodinem je urodynamickým vyšetřením prokazatelné zvýšení jímací schopnosti měchýře do první kontrakce detruzoru, zvýšení maximální cystometrické kapacity a zvýšení indexu kontraktility měchýře. Maximální vteřinový průtok moči (Q_{max}) se nemění (16). Většina studií dokládá bezpečnost léčby močovými spasmolytiky u mužů s BOO (bladder outlet obstruction). V léčbě je možno použít v kombinaci všechny α -blokátory a močová spasmolytika, a to jak neretardované formy (trospium, propiverin, oxybutynin či tolterodin), tak retardované přípravky (tolterodin, solifenacin, fesoterodin, darifenacin). Většina studií vycházela z kombinace tamsulosinu s tolterodinem (17), pro ostatní přípravky je využíván class effect. Klinické studie dokládají, že především věk (nikoliv pohlaví) má vliv na urgenci, polakisurie a urgentní inkontinenci. Při podání samotných antimuskarinik často nebývá statisticky významné ovlivnění nykturií či urgencí nebo pokles v symptomech onemocnění. Ovšem při menším objemu prostaty a PSA < 1,3 ng/ml bude pacient z léčby močovými

spazmolytiky profitovat (18). Podání solifenacinu s tamsulosinem ve studii SATURN prokazuje zlepšení kvality života ve srovnání se skupinou, kde se podával tamsulosin v monoterapii, ale neprokázala zlepšení hodnoty IPSS (32). Další studie NEPTUN prokazuje signifikantní snížení jímácích a mikčních symptomů a zlepšení kvality života ve srovnání s placebem i s monoterapií tamsulosinem u mužů se středními i těžkými příznaky LUTS (33). Léčebný efekt kombinace močových spazmolytik s α -blokátory v léčbě močových symptomů u nemocných se středními až závažnými symptomy LUTS, kde jsou především vyjádřeny jímací symptomy, naznačují některé klinické studie (level 1b). Obvykle volíme léčbu u mladších nemocných, u indikovaných pacientů předchází urodynamické vyšetření.

Analog vazopresinu – desmopresin

Desmopresin acetát (desmopresin) je syntetický analog hormonu AVP s vysokou afinitou k receptoru V2 a antidiuretickými vlastnostmi. Je to jediné registrované léčivo pro antidiuretickou léčbu. Na rozdíl od AVP nevykazuje desmopresin žádnou významnou afinitu k receptoru V1 a nemá hypertenzní účinky. Desmopresin lze podávat ve formě intravenózní infuze, nosního spreje, tablet nebo perorálního lyofilizátu (MELT). Nazálně nebo perorálně podávaný desmopresin se rychle vstřebává a 55 % desmopresinu ledviny později vyloučí v nezměněné podobě (3). Pokud se desmopresin podá před spaním, vylučování moči během noci se omezí, čímž se odloží nucení na močení a sníží počet příhod nočního močení (4, 5). Klinický efekt – pokud jde o snížení objemu moči a zvýšení osmolality moči – trvá po dobu přibližně 8–12 hodin (4). Tento hormon hraje důležitou roli v regulaci vodního hospodaření, organismů. Tento lék byl dlouhá léta využíván k léčbě diabetes insipidus nebo primární noční enurézy u dětí. Desmopresin je možno užít k léčbě LUTS, jehož příčinou je noční polyurie. Noční polyurie je stav, kdy objem moči vyprodukované v noci překračuje (v závislosti na věku) 20–33 % celkové 24hodinové produkce moči, jde o jednu z nejčastějších příčin nykturie. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly nevolnost, bolest hlavy, bolest břicha, závratě, sucho v ústech a hyponatrémie. V dlouhodobé studii byl uváděn periferní edém (2 %) a hypertenze (5 %) (6). Hyponatrémie byla pozorována zejména u pacientů ve věku 65 let nebo starších a podle všeho se méně často objevovala u mužů oproti ženám téhož věku (5). Desmopresin by měl být aplikován jednou denně před spaním. Jelikož se optimální dávka u různých pacientů liší, léčba desmopresinem by měla být zahájena aplikací

nízké dávky (0,1 mg/den), kterou lze postupně každý týden zvyšovat až do dosažení maximální účinnosti. Maximální doporučená dávka je 0,4 mg/den. Pacienti by neměli pít alespoň hodinu před podáním desmopresinu a osm hodin poté. Mužům ve věku 65 let nebo starším by desmopresin neměl být aplikován, pokud je koncentrace sodíku v séru nižší než normální hodnota. U všech ostatních mužů ve věku 65 let nebo starších by koncentrace sodíku v séru měla být změřena třetí a sedmý den a rovněž po uplynutí jednoho měsíce, a pokud zůstane koncentrace sodíku v séru normální, následně každých 3–6 měsíců. Kontraindikací podání Desmopresinu je: habituální nebo psychogenní polydipsie (vedoucí k produkci moči přesahující 40 ml/kg/24 hodin, anamnéza srdeční insuficience nebo podezření na ni a jiná onemocnění, vyžadující léčbu diuretiky, středně závažná až závažná renální insuficience (clearance kreatininu nižší než 50 ml/min), známá hyponatrémie, SIADH (syndrom nepřiměřené sekrece ADH).

Další léky, které lze použít k léčbě LUTS

Inhibitory PDE5

LUTS a sexuální dysfunkce mají vysokou prevalenci u mužů vyššího věku a společně mají výrazný vliv na všeobecnou kvalitu života včetně psychiky. Mužská sexuální dysfunkce se manifestuje ve formě snížení libida, sexuální hypoaktivity, poruchy ejakulace, erektilní dysfunkce či kombinace výše uvedených. LUTS je nezávislým rizikovým faktorem, který se v případě přítomnosti dalších rizik, jako např. ICHS, diabetes, či hypertenze, stává signifikantním prediktorem vzniku erektilní dysfunkce (19). Současná léčba BPH, resp. LUTS postihuje přímo i nepřímo sexuální funkci. Užití PDE5-I v léčbě erektilní dysfunkce pozitivně ovlivňuje LUTS a zlepšuje projevy BPH. Inhibitory PDE typu 5 (PDE5-I) zvyšují koncentraci cyklického guanosin monofosfátu v buňkách a prodlužují jeho účinnost, díky čemuž snižují tonus hladké svaloviny detruzoru, prostaty a močové trubice. V dolních cestách močových převládají izoenzymy PDE4 a PDE5 (21). Oxid dusnatý a PDE se mohou podílet na mikčním cyklu rovněž prostřednictvím inhibice reflexních drah v míše a neurotransmise v močové trubici, prostatě nebo močovém měchýři (22). Do současné doby bylo izolováno 11 izoenzymů PDE, z nichž u PDE 4 a 5 je považována jako predominantní místo účinku přechodná zóna lidské prostaty a hladké svaloviny uretry (25, 26). Na našem trhu jsou přípravky (sildenafil, vardenafil a tadalafil) regulačními úřady schválené pro léčbu

erektilní dysfunkce, sildenafil i pro léčbu plicní hypertenze. Jednotlivé přípravky se liší farmakokinetikou. V léčbě ED má tadalafil registraci i pro denní trvalé nízkodávkované (5 mg) užívání. Léčba LUTS je v současnosti léčbou off label a nemá schválenou registraci v uvedené indikaci. U pacientů léčených pro ED bylo pozorováno zlepšení symptomů LUTS a zlepšení kvality života (zlepšení IPSS o 17–33 %) (23, 24). Neovlivněno bylo postmikční reziduum. Uroflowmetrie byla při vysokých dávkách sildenafilu zlepšena o 24–76 % (19, 20). Ve studiích byla hodnocena kombinace sildenafilu a tadalafilu s alfuzosinem nebo tamsulosinem (24, 25). Bohužel všechny studie byly krátkodobé (maximálně 4 měsíční) a s malým počtem pacientů; jejich výsledky je nutno přijímat rezervovaně. Vysoké dávky inhibitorů PDE5 provází typické nežádoucí účinky léčby. Obecně inhibitory PDE5 nelze podávat nemocným s hypotenzí, ICHS (NYHA $\geq$ 2), po centrální mozkové příhodě, při nestabilní angině pectoris či infarktu myokardu před $<$ 6 měsíci, event. rozkláném krevním tlaku. Sildenafil i vardenafil jsou kontraindikovány u retinitis pigmentosa. Ovšem i kombinace s doxazosinem či terazosinem není považována za bezpečnou.

Agonisté adrenergických α -receptorů

Vzhledem k predominanci α -adrenergických receptorů v oblasti hrdla močového měchýře a proximální uretry užíváme v terapii směřující ke zvýšení uretrálního tlaku především α -adrenergických agonistů. **Efedrin (Ephedrin)** – jedná se o neselektivního α -, β -adrenergního agonistu s výrazným účinkem na převodní systém srdeční, s výrazným vazokonstrikčním a bronchodilatačním účinkem. Problémem je vysoké riziko návyku vzhledem k centrálním stimulačním účinkům. **Midodrin (Gutron)** je takřka selektivní syntetický α -adrenergní agonista s dlouhým biologickým poločasem a výrazným periferním vazokonstrikčním účinkem. Na minimum je snížen centrální stimulační účinek a riziko návyku.

Tricyklická antidepressiva – Imipramin (Melipramin) je tricyklické antidepressivum s neselektivním α - i β -mimetickým účinkem. Stimulací α -receptorů dochází ke kontrakci hladké svaloviny hrdla močového měchýře, stimulace β -receptorů vede k inhibici detruzoru.

Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu cílovou strukturou duloxetinu je laterální motorické (Onufovo-Onufrowiczovo) jádro, které se u člověka nachází v předních míšních rozích segmentů S1-2, nebo S2-3. Tyto neurony se vyznačují vysokou koncentrací serotoninových a noradrenalinových

receptorů. Onufovo jádro cestou n. pudendus zásadně ovlivňuje tonus příčné pruhovaného svěrače uretry a podle posledních výzkumů se podílí rovněž na reflexním přenosu intraabdominálního tlaku na uzávěrový aparát uretry a močového měchýře. Duloxetin působí jako inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu. Tímto mechanismem zvyšuje míru excitace serotoninových a noradrenalinových receptorů, a tím pak i tonus uretrálního svěrače.

Agonisté adrenergických β -receptorů – klenbuterol, hypoteticky zvyšují schopnost kontrakce příčné pruhovaného svěrače uretry.

Antagonisté adrenergických β -receptorů – propranolol, hypoteticky zvyšují schopnost kontrakce hladkého svalu uretry.

Hormonální terapie

Jedním z nejvýznamnějších faktorů, který ovlivňuje morfologii a funkci dolních močových cest u ženy, jsou pohlavní hormony, zejména estrogenu.

Pochva ztrácí v důsledku deficitu estrogenu svoji přirozenou pružnost, atrofuje i mukóza a submukózní tkáň uretry. Nejvíce je těmito změnami deteriován tzv. proximální venózní plexus submukózy, který je lokalizován v oblasti hrdla močového měchýře a který se podílí za normálních okolností asi z 30–40 % na celkovém uzávěrovém tlaku uretry.

Betamimetika – β -adrenergní receptory zprostředkovávají ve svalovině močového měchýře relaxaci detruzoru během jímací fáze mikčního cyklu.

Inhibitory syntézy prostaglandinů (cox-inhibitory) – prostaglandiny působí kontrakci svaloviny močového měchýře, přesto zůstává jejich podíl na patogenezi OAB stále nejasný.

Baclofen patří mezi centrální myorelaxans a inhibuje monosynaptické i polysynaptické přenosy na úrovni míchy, i když jeho přesný mechanismus účinku není znám.

Tricyklická antidepresiva (imipramin, amitriptylin, dosulepin) zlepšují jímací funkci močového měchýře, jejich účinek je výsledkem kombinace relaxačního efektu na detruzor a posílení činnosti vnitřního sfinkteru uretry.

Látky ovlivňující membránové kanály – blokátory kalciových kanálů (terodilin, nifedipin) a aktivátory kaliových kanálů (pinacidil, kromokanil).

Závěr

Při vyšetření pacienta se symptomy LUTS by měl urolog vyloučit, zda jsou u pacienta přítomny závažná onemocnění, pro která je indikována

primárně chirurgická léčba. Není-li shledána absolutní indikace k operaci, pak je třeba zvolit nejvhodnější léčebný postup tak, aby se zlepšila kvalita života pacienta. Medikamentózní léčba LUTS je velmi nákladná. Z tohoto důvodu je nezbytné, aby tato léčba byla správně indikována a aby z ní pacienti měli co největší prospěch a efekt s minimem nežádoucích účinků.

Literatura

1. Hora M. Fytopreparáty v léčbě BPH. Urol List 2004; 4: 42–45.
2. Veselský Z. Pygeum africanum v kauzální terapii benigní hyperplazie prostaty. JAMA-CS, 8 (4), 2000, 326.
3. Fjellestad-Paulsen A, Höglund P, Lundin S, et al. Pharmacokinetics of 1-deamino-8-D-arginine vasopressin after various routes of administration in healthy volunteers. Clin Endocrinol 1993; 38 (2): 177–182.
4. Rembratt A, Graugaard-Jensen C, Senderovitz T, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of desmopressin administered orally versus intravenously at daytime versus night-time in healthy men aged 55–70 years. Eur J Clin Pharmacol 2004; 60(6): 397–402.
5. Hvistendahl GM, Riis A, Norgaard JP, et al. The pharmacokinetics of 400 µg of oral desmopressin in elderly patients with nocturia, and the correlation between the absorption of desmopressin and clinical effect. BJU Int 2005; 95(6): 804–809.
6. Lose G, Mattiasson A, Walter S, et al. Clinical experiences with desmopressin for long-term treatment of nocturia. J Urol. 2004 Sep; 172(3): 1021–1025.
7. Lepor H, Shapiro E. Characterisation of α_1 adrenergic receptors in human benign prostatic hyperplasia. J Urol 1984; 132: 1226–1229.
8. Shapiro E, Lepor H. α_2 adrenergic receptors in hyperplastic human prostate: identification and characterization using 3H/rauwolscine. J Urol 1986; 135: 1038–1043.
9. Caine M, Raz S, Ziegler M. Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostatic capsule and bladder neck. Br J Urol 1975; 47: 193–202.
10. Caine M. The present role of α adrenergic blockers in the treatment of benign prostatic hyperplasia. J Urol 1986; 136: 1–4.
11. Marberger M, Harkaway R, de la Rosette J. Optimizing the medical management of benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 2004; 45: 411–419.
12. Navrátil P. Uroselektivita alfuzosinu při léčbě pacientů se symptomy BPH. Čes Urol 2001; 2: 4–8.
13. MacDonald JD, Roehrborn CG, Bautista OM, et al. Alfuzosin for treatment of lower urinary tract symptoms compatible with benign prostatic hyperplasia: a systematic review of efficacy and adverse effects. Urology 2005; 66(4): 780–788.
14. Djavan B, Marberger M. A meta-analysis on the efficacy and tolerability of α_1 adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 1999; 36: 1–13.
15. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC. The effect of finasteride in men with benign prostate hyperplasia. The Finasteride Study Group (see Comments). N Engl J Med 1992; 327: 1185–1191.
16. Abrams P, Kaplan S, De Koning Gans HJ, Millard R. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. J Urol 2006; 175(5): 999–1004 (Level 1b).
17. Kaplan SA, Roehrborn CG, Chancellor M, et al. Extended-release tolterodine with or without tamsulosin in men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: effects on urinary symptoms assessed by the International Prostate Symptom Score. BJU Int 2008; 102(9): 1133–1139 (Level 1b).
18. Roehrborn CG, Kaplan SA, Kraus SR, et al. Effects of serum PSA on efficacy of tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with LUTS, including OAB. Urology 2008; 72(5): 1061–1067 (Level 1b).

19. Galeo BJ, Galeo MA. Phosphodiesterase-5 inhibitors for lower urinary tract symptoms in men. Ann Pharmacother 2008; 42: 111–115.

20. Ückert S, Kütke A, Jonas U, Stief CG. Characterization and functional relevance of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes of the human prostate. J Urol 2001; 166(6): 2484–2490. (Level 2b). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11696815>.

21. Ückert S, Oelke M, Stief CG, Andersson KE, Jonas U, Hedlund P. Immunohistochemical distribution of cAMP- and cGMP-phosphodiesterase (PDE) isoenzymes in the human prostate. Eur Urol 2006; 49(4): 740–745. (Level 2b).

22. Andersson KE, Persson K. Nitric oxide synthase and the lower urinary tract: possible implications for physiology and pathophysiology. Scand J Urol Nephrol Suppl 1995; 175: 43–53.

23. Mulhall JP, Guhring P, Parker M, Hopps C. Assessment of the impact of sildenafil citrate on koher urinary tract symptoms in men with erectile dysfunction. J Sex Med 2006; 3: 662–667.

24. Sairam K, Kulinskaya E, McNicholas TA, Boustead GB, Hanbury DC. Sildenafil influences lower urinary tract symptoms. BJU Int 2002; 90(9): 836–839.

25. Roehrborn CG, Kaminetsky JC, Auerbach SM, et al. Changes in peak urinary flow and voiding efficiency in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia during once daily tadalafil treatment. BJU Int 2010; 105(4): 502–507. (Level 1b).

26. Bechara A, Romano S, Casabé A, Haime S, Dedola P, Hernández C, Rey H. Comparative efficacy assessment of tamsulosin vs. tamsulosin plus tadalafil in the treatment of LUTS/BPH. Pilot study. J Sex Med 2008; 5(9): 2170–2178. (Level 1b).

27. Záleský M, Zachoval R, Vik V, Nencka P. Léčba hyperaktivity močového měchýře (OAB) u mužů. Urol List 2009; 7(2): 23–30.

28. Giblo V, Louda M, Pacovský J. Porovnání chirurgické a farmakologické léčby inkontinence. Urol. praxi, 2011; 12(6): 366–372.

29. Ghazal M. Farmakoterapie LUTS/BPH v každodenní klinické praxi. Jak vybrat optimální alternativu? Urol List 2013; 11(2): 12–24.

30. 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: 37–49.

31. Brodák M, Holub L, Košina J, Romžová M, Pacovský J, Navrátil P, Louda M. Prevalence symptomu dolních močových cest a hyperaktivního močového měchýře. Urolog. Praxi, 2008; 9(1): 16–20.

32. Kerrebroeck F, Haab F, Angulo J, Vik V, Katona F, Garcia-Hernandez A, Klaver M, Traudtner K, Oelke M. Efficacy and Safety of Silfenacin Plus Tamsulosin OCAS in Men with Voiding and Storage Lower Urinary Tract Symptoms: Results from a Phase 2, Dose-finding Study (SATURN). European Urology 64(2013): 398–407.

33. van Kerrebroeck P, Chapple C, Drogendijk T, Klaver M, Sokol R, Speakman M, Traudtner K, Drake MJ. Combination therapy with silfenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in a single tablet for lower urinary tract symptoms in men: efficacy and safety results from the randomised controlled NEPTUNE trial. Eur. Urol. 2013 Dec; 64(6): 1003–1012.

Článek přijat redakcí: 13. 2. 2014

Článek přijat k publikaci: 29. 4. 2014

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno farmaceutickou firmou.

MUDr. Vladimír Giblo

Urologická klinika FN a LF UK Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
giblo@seznam.cz