

Je současná léčba LUTS/BPH dostatečná?

MUDr. Libor Zámečník, Ph.D., FEBU, FECSM

Urologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

TH klinika, Praha

Článek shrnuje možnosti léčby příznaků dolních močových cest v kombinaci s příznaky hyperaktivního měchýře.

Klíčová slova: prostata, hyperaktivní měchýř, hyperplazie, léčba.

Is the current LUTS/BPH therapy sufficient?

This article summarizes treatment options for lower urinary tract symptoms in combination with symptoms of overactive bladder.

Key words: prostate, overactive bladder, hyperplasia, therapy.

Urol. praxi, 2014; 15(4): 162–165

Úvod

Hyperaktivní močový měchýř (OAB – overactive bladder) je empirická diagnóza, kterou lze využít při vstupním vyšetření pro posouzení symptomů dolních močových cest u mužů. Ty obvykle bývají způsobeny „zvětšenou prostatou“ – tzv. LUTS/BPH (LUTS – lower urinary tract symptoms, BPH – benign prostatic hyperplasia). U mužů, vzhledem k vysokému výskytu obstrukce způsobenou tkání prostaty (BOO – bladder outlet obstruction), je diagnóza OAB velmi často přehlížena a v důsledku toho není pacientům nabízena ani adekvátní léčba těchto příznaků (1). Farmakologická léčba LUTS se stala v průběhu let prioritní léčebnou modalitou. Monoterapie nevede u části nemocných k dostatečnému ovlivnění LUTS, a tím i kvality života postižených. Řešení pro ně může představovat kombinovaná léčba. Racionální preskripce umožňuje individualizovat farmakologický přístup k léčbě symptomů dolních močových cest.

OAB a LUTS u mužů

Hyperaktivní měchýř je syndrom charakterizovaný kombinací příznaků – frekventní mikcí, urgencemi s/bez inkontinence moči a nykturií. Postihuje velké množství lidí obou pohlaví a jeho prevalence roste s věkem (2). Mnoho mužů není adekvátně léčeno, protože své obtíže tohoto rázu nepřiznávají, považují je za přirozenou součást

stárnutí nebo nejsou dostatečně vyšetřeni a příznaky OAB zůstávají neřešeny. Studie EPIC prokázala u 19 165 respondentů prevalenci OAB u 11,8 % (11,1 % mužů a 13,2 % žen). Kombinace výše zmíněných symptomů naznačuje přítomnost urodynamicky prokazatelné hyperaktivity detruzoru (DO), ale může být způsobena i jinými formami uretrovezikálních dysfunkcí. Termín OAB může být používán pouze v případě vyloučení infekce močových cest či jiné zřetelné patologie močových cest (tumor měchýře, cystolitíáza apod.) (3).

Ve většině případů je OAB způsoben hyperaktivitou detruzoru (DO), ať již neurogenní a/nebo myogenní etiologie. Asi 25 % pacientů s OAB nemá urodynamicky prokázanou hyperaktivitu detruzoru (DO), a přesto na farmakologickou léčbu reagují stejně jako pacienti s prokázanými netlumenými kontrakcemi (4).

Symptomy LUTS/BPH, jejichž důvodem je BOO a jsou doprovázeny příznaky OAB, často mizí po specifické léčbě (obvykle alfalytika) a přesná prevalence OAB u mužů s BPH/BOO není známa (5). Rozdělení LUTS u mužů ukazuje tabulka 1.

U většiny mužů dochází k překrývání příznaků LUTS, jímací symptomy jsou nejčastější u obou pohlaví a jsou ze strany pacientů vnímány jako více obtěžující než mikční ne-

bo postmikční příznaky (obrázek 1). Podle již zmíněné studie EPIC byly symptomy dolních močových cest (LUTS) zjištěny u 62,5 % mužů. Tito muži uváděli jímací symptomy v 51,3 % případů, mikční symptomy ve 25,7 % případů a postmikční symptomy v 16,9 % případů. 17,7 % mužů uvedlo, že mají zároveň jímací i mikční symptomy, a 8,8 % mužů uvedlo přítomnost všech tří skupin symptomů (5).

Na základě výše uvedených dat lze muže z hlediska výskytu BPH a OAB rozdělit do 3 skupin:

- muži s OAB bez přítomnosti BPH,
- muži s BPH a OAB, u kterých je OAB způsoben obstrukcí dolních močových cest při BPH a odstranění obstrukce vede i k odeznění symptomů OAB,
- muži s OAB a BPH, u kterých OAB není způsoben obstrukcí dolních močových cest při BPH.

V klinické praxi se však nejčastěji setkáváme s pacienty, u kterých dezobstrukční operační léčbu pro LUTS/BPH obvykle neindikujeme, a tak často rozlišení pacientů z 2. a 3. skupiny není možné (4).

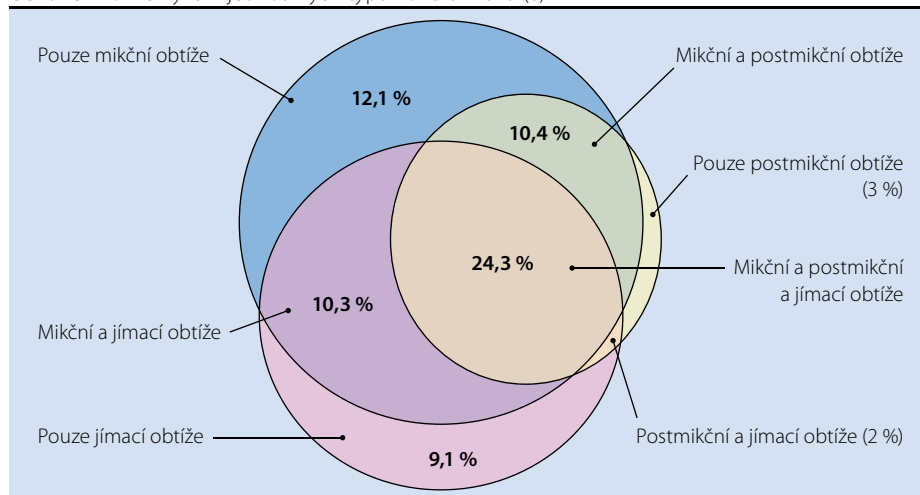
Léčba LUTS/BPH

Zahrnuje:

- léčbu α -blokátory, ať už v monoterapii nebo v kombinaci s
- inhibitory 5 α -reduktázy (ty lze použít v monoterapii),
- inhibitory fosfodiesterázy 5. typu,
- diskutovanou otázkou je zařazení anti-muskarinik do léčby LUTS/BPH tam, kde je podíl OAB na symptomatologii, včetně potencionálního zařazení nové možnosti léčby OAB (agonista beta 3-adrenoreceptorů – mirabegron).

Tabulka 1. Rozdělení příznaků dolních močových cest u mužů

Jímací symptomy	Mikční symptomy	Postmikční symptomy
Polakisurie	Slabý proud moči	Pocit neúplného vyprázdnění
Nykturie	Přerušovaný proud moči	Postmikční driblink
Urgence	Rozstřikování moči	
Urgentní inkontinence	Retardace startu mikce	
Stresová inkontinence	Obtížné močení	
Směšaná inkontinence	Terminální driblink	

Obrázek 1. Překrývání jednotlivých typů LUTS u mužů (6)

Jsou muži s LUTS/BPH léčeni adekvátně?

Na velkém vzorku pacientů (16 998 mužů) bylo dokumentováno, že muži s podílem OAB na jejich symptomech jsou neadekvátně léčeni. Jejich cílená léčba je zaměřena na problémy s prostatou častěji než terapií zaměřenou na močový měchýř. Jen 11 % mužů, kteří mají **jen příznaky OAB**, je adekvátně léčeno, 6 % z nich je léčeno kombinací léků ovlivňujících prostatu a zároveň OAB, léky ovlivňující jen prostatu užívá 22 % mužů! Naproti tomu jen 8 %, kteří souběžně trpí **příznaky LUTS/BPH a OAB**, se také dostane kombinované terapie, 9 % z nich užívá léky jen na OAB a 36 % z nich léky na ovlivnění tkáně prostaty. Zbývající pacienti nejsou léčeni vůbec (7).

Poddiagnostikování příznaků OAB u téměř 50 % pacientů s LUTS/BPH a neadekvátní léčbu v České republice popsali na skupině 639 pacientů v roce 2011 Hanuš a kol. Celková přítomnost současných symptomů BPH a OAB pak v České republice zahrnuje naprostou majoritu pacientů s BPH (75 %) (8).

Antimuskarinika v léčbě symptomů OAB

Po dlouhá léta bylo zařazení močových spazmolytik do farmakoterapie mužů s LUTS/BPH považováno za spíše medicínskou chybu, navzdory vysoké prevalenci jímacích symptomů. Zvláště pro představu, že tyto léky mohou způsobit akutní retenci moči (AUR) – to bylo prokázáno jen u oxybutininu v IR formě v dávce 7,5–10 mg/den (9). V klinické praxi stále častěji u mužů s urgencemi využíváme synergního efektu na α_1 -adrenoceptory a muskarinové receptory (M2 a M3) v dolních močových cestách. Tato kombinace snižuje frekvence močení, nykturie i symptomové skóre (IPSS) 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. Bezpečnost užití antimuskarinik u pacientů s OAB a BOO byla prokázána v několika studiích (10, 11, 13).

Ostatné odbornou oporu získává použití antimuskarinik v kombinované terapii v platných doporučeních – Guidelines Evropské urologické asociace: „*Terapie kombinací alfablokátoru a antimuskarinika může být podána mužům se středně závažným až závažným LUTS, pokud monoterapií kterýmkoli z léčiv nebylo dosaženo úlevy od symptomů*“ (14).

Klinické studie

Na základě výše uvedených poznatků byly prováděny klinické studie k průkazu benefitu kombinované terapie – VICTOR, TIMES, SATURN, NEPTUNE a NEPTUNE II, výsledky již byly uzavřeny a publikovány (15, 16).

Studie NEPTUNE a otevřené pokračování NEPTUNE II

Zařazovací kritéria: muži ve věku ≥ 45 let s LUTS/BPH: tj. s výskytem jak mikčních, tak i středně závažných až závažných jímacích symptomů: četnost močení ≥ 8 , ≥ 2 epizodami urgency (PPIUS – **škála vnímání intenzity urgency pacientem** – stupeň 3–4)/24 h, skóre IPSS ≥ 13 , $Q_{\max}$ (maximální průtok při uroflowmetrii $\geq 4,0$ ml/s a $\leq 12,0$ ml/s a mikční objem ≥ 120 ml; vyřazovací kritéria: postmikční reziduum (> 150 ml) a odhadovaná hmotnost jejich prostaty ≥ 75 g.

Výsledky

■ Kombinace solifenacin 6 mg plus tamsulosin 0,4 mg byla statisticky významně lepší než monoterapie tamsulosinem 0,4 mg z hle-

diska zlepšení skóre TUFS (celkové skóre urgency a frekvence (Total Urgency and Frequency Score)).

- Kombinace solifenacin 6 mg nebo 9 mg plus tamsulosin 0,4 mg byly statisticky významně účinnější než monoterapie tamsulosinem 0,4 mg z hlediska zlepšení podskóre IPSS pro jímací symptomy.
- Kombinace solifenacin 6 mg nebo 9 mg plus tamsulosin 0,4 mg statisticky významně zvýšily objem moči na jednu mikci/24 h jak oproti placebo, tak i oproti monoterapii tamsulosinem 0,4 mg.
- Kombinovaná terapie solifenacin 6 mg nebo 9 mg plus tamsulosin 0,4 mg vedla ke statisticky významnému zlepšení podskóre IPSS QoL oproti placebo a oproti monoterapii tamsulosinem 0,4 mg.
- Kombinovaná léčba zaznamenala velmi nízkou incidenci akutní retence moči (3 pacienti/1 000).

Závěr

Farmakologická léčba LUTS/BPH se stala v průběhu let prioritní léčebnou modalitou. Monoterapie často nevede k dostatečnému ovlivnění LUTS, a tím i kvality života postižených – hlavně z důvodů přehlížení či poddiagnostikování symptomů hyperaktivního měchýře. Řešením je v takovém případě kombinovaná léčba α -blokátory s antimuskariniky. Nová **léčba fixní kombinací 6 mg solifenacinu a 0,4 mg tamsulosinu (Urizia)** u pacientů s LUTS je účinná a bezpečná, údaje z klinických studií potvrzují dlouhodobou účinnost a bezpečnost této léčby. V klinické praxi se doporučuje vedení mikčního deníku k diagnostice OAB, průběžné hodnocení parametrů IPSS a ev. jiných dotazníků k jednoduché diagnostice symptomů hyperaktivity měchýře.

Literatura

1. Chapple C. Systematic review of therapy for men with overactive bladder. *Can Urol Assoc J*, 2011; 5(5)(Suppl 2): S143–145.
2. Geirsson G, Fall M, Lindstrom S. Subtypes of overactive bladder in old age. *Age Ageing*, 1993; 22(2): 125–131.
3. Abrams P, Cardozo L, 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(1): 37–49.
4. Záleský M, Zachoval R, Vik V, et al. Léčba hyperaktivity močového měchýře (OAB) u mužů. *Urol List* 2009; 7(2) 23–30.
5. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol*, 2006; 50(6): 1306–1314; discussion 1314–1315.
6. Sexton CC, Coyne KS, Kopp ZS, et al. The overlap of storage, voiding and postmicturition symptoms and implications for treatment seeking in the USA, UK and Sweden: Epi-LUTS. *BJU Int*, 2009; 103(Suppl 3): 12–23.

7. Jumadilova Z, Harris H, Del Aguila M, et al. Agent Selection for Overactive Bladder Patients with and without Documented Comorbid Benign Prostatic Hyperplasia. ICS 2005, Montreal. Abstract 486, č., s.
8. Hanus T, Zamecnik L, Dolezal T, et al. Occurrence of overactive bladder in patients with benign prostatic hyperplasia in the Czech Republic. Urol Int, 2011; 86(4): 407–413.
9. Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, et al. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. Eur Urol, 2008; 54(3): 543–562.
10. 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.
11. Lee SH, Chung BH, Kim SJ, et al. Initial combined treatment with anticholinergics and alpha-blockers for men with lower urinary tract symptoms related to BPH and overactive bladder: a prospective, randomized, multi-center, double-blind, placebo-controlled study. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2011; 14(4): 320–325.
12. Greco KA, Mcvary KT. The role of combination medical therapy in benign prostatic hyperplasia. Int J Impot Res, 2008; 20(Suppl 3): S33–43.
13. Hofner K, Burkart M, Jacob G, et al. Safety and efficacy of tolterodine extended release in men with overactive bladder symptoms and presumed non-obstructive benign prostatic hyperplasia. World J Urol, 2007; 25(6): 627–633.
14. Oelke M, Bachmann A, Descaseaud A, et al. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. Eur Urol, 2013; 64(1): 118–140.
15. Van Kerrebroeck P, Chapple C, Drogendijk T, et al. Combination therapy with solifenacin 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; 64(6): 1003–1012.
16. Drake MJ, Chapple C, Sokol R, et al. Long-term Safety and Efficacy of Single-tablet Combinations of Solifenacin and Tamsulosin Oral Controlled Absorption System in Men with Storage and Voiding Lower Urinary Tract Symptoms: Results from the NEPTUNE Study and NEPTUNE II Open-label Extension. Eur Urol, 2014, Epub 2014/07/30.

Článek přijat redakcí: 9. 9. 2014

Článek přijat k publikaci: 22. 9. 2014

Autor prohlašuje, že zpracování článku
nebylo podpořeno farmaceutickou firmou.

MUDr. Libor Zámečník, Ph.D., FEBU, FECSM

Urologická klinika VFN a 1. LF UK Praha
Ke Karlovu 6, 128 08 Praha
