

LUTS u mužů: komu nabídnout antimuskarinikum v kombinaci s alfablokátorem?

Symptomy spojené s dysfunkcí dolních močových cest (LUTS – Lower Urinary Tract Symptoms) jsou velmi frekventní a postihují obě pohlaví. Zatímco u žen jsou většinou uspokojivě odhalovány a léčeny, u mužů dochází často k bagatelizaci obtíží. Česká odborná veřejnost bohužel předpokládá, že za naprostou většinou LUTS u mužů stojí benigní hyperplazie prostaty (BPH) a s ní spojená obstrukce. BPH je skutečně vysoce prevalentní, ze závěrů recentních studií ale vyplývá, že 80 % postižených mužů má kromě obstrukčních příznaků také symptomy jímací. Kvalitní léčba by se tak u mnoha pacientů měla opírat o kombinační režimy, které působí komplexně na celý močový trakt. K tomuto tématu vystoupil na letošním, již XVII. Moravském urologickém sympoziu v Karlově Studánce MUDr. Milan Král, Ph.D., který působí na Urologické klinice LF UP a FN Olomouc.

Prevalence LUTS podle M. Krále stoupá se stárnoucí evropskou populací. Naprostá většina mužů s LUTS přitom popisuje více než jeden příznak. Pouze jímací potíže (nykturie, urgencye, frekvence, inkontinence) má 12,7 % postižené populace, pouze mikční problémy (slabý proud, nutnost zvýšeně tlačit, prodloužené zahájení močení) obtěžují 17,9 % nemocných a izolovaně postmikční symptomy (močové reziduum, dribbling) 4,3 %. Kombinací postmikčních a mikčních symptomů trpí 14,6 %, kombinací jímacích a postmikčních 2,9 %, jímací a mikční potíže trápí 14,4 % mužů s LUTS a kombinace mikčních, postmikčních a jímacích symptomů je nalézána u 34,2 % postižené populace.

Co zjistila studie českých autorů?

Tento fakt je o to významnější, že počet mužů starších 50 let s LUTS je pouze v Evropě odhadován na 24 milionů. „Vzhledem k výrazné epidemiologické zátěži tak nepřekvapí, že byla provedena řada multicentrických klinických studií. Jednou z nich je také práce českých autorů vedených prof. Hanušem, která byla uveřejněna v časopise *Urologia Internationalis* v roce 2011. Potvrdila, že kombinované potíže se týkají 8 z 10 mužů s LUTS,“ uvádí M. Král. Studie se opírela o poznatek, že obstrukce výtokové části měchýře (BOO – Bladder Outlet Obstruction) kvůli BPH je často zodpovědná za jímací symptomy, spojované s hyperaktivitou močového měchýře (OAB – Overactive bladder), a je-li kvalitně léčena, pak se „uklidňuje“ také detruzor. Zahrnula

jak prospektivní, tak retrospektivní data získaná z dohromady 654 dotazníků. Ukázalo se, že v časně fázi BOO pacienti nejčastěji užívali alfa-blokátory (73 %), následované fytofarmaky (19,9 %) a finasteridem (5,5 %). U mužů, kde došlo k záměně léku, se finasterid objevoval častěji. „Bohužel, pouze velmi malá část nemocných s potížemi zahrnujícími jak BOO, tak OAB, užívala kombinační režim s antimuskarinikem a alfa-blokátorem. Tato varianta je přitom velmi účinná a dobře tolerovaná. Kromě toho se ukázalo, že příznaky OAB nejsou správně rozpoznány až u poloviny nemocných, kteří jsou pro LUTS léčeni,“ upozorňuje M. Král a dále se zamýšlí nad tím, jakým způsobem současnou situaci zlepšit.

Důležitost rozpoznání jímacích příznaků

M. Král doporučuje u každého pacienta s LUTS/BPH pečlivě zaznamenat míru snížení počtu urgentních a inkontinentních epizod a počtu mikcí v průběhu terapie s tím, že při její nedostatečné účinnosti je vhodné nasadit režim vyšší linie. Za selhání léčby se obecně hodnotí snížení urgentních nebo inkontinentních epizod o méně než 50 % a počtu mikcí o méně než 20 %. Kromě toho lze s výhodou používat dotazníky kvality života (UB-VAS, TS-VAS) a mikční deníky, které je následně vhodné vkládat přímo do karty příslušného pacienta. Velmi dobře poslouží i mezinárodně validovaný dotazník IPSS, kde je možné zjistit míru závažnosti mikčních i jímacích symptomů. Kromě toho M. Král zmiňuje také skórovací škálu vnímání močové urgencye přímo

pacientem, zvanou PPIUS, která dělí intenzitu močových urgencí do 5 stupňů. Zatímco 0 popisuje žádné nucení, stupeň 4 znamená pomočení před dosažením toalety: „Rozpoznání jímacích příznaků je velmi důležité a právě dotazníky v jejich identifikaci pomáhají. Častou chybou totiž je, že se léčí pouze obstrukce a na jímací příznaky není kladen patřičný zřetel. Průměrné rozpoznání podílu jímacích příznaků trvá až rok a půl. Jímací potíže jsou přitom ze strany pacientů vnímány jako více obtěžující, než příznaky mikční či postmikční a často si na ně stěžují také jejich partnerky. Močové urgencye a inkontinence totiž představují kromě zdravotních důsledků také velmi významný společenský problém. Pacientům, kteří pociťují jímací symptomy, respektive OAB, by mělo být nabídnuto antimuskarinikum, pacientům s mikčními příznaky alfa-blokátory. U řady nemocných je však s výhodou možné podávat kombinační režim, například antimuskarinikum solifenacin s alfa-blokátorem tamsulosinem, v současné době i ve fixní kombinaci, komentuje.

Účinnost a bezpečnost fixní kombinace solifenacinu s tamsulosinem popsala například dvanáctitýdenní studie fáze III NEPTUNE a její prodloužení do 52. týdne (NEPTUNE II). Do studie NEPTUNE vstoupilo 1 334 mužů s těžkými jímacími a mikčními LUTS. Jejich celkové IPSS (International Prostate Symptom Score) bylo větší než 13, maximální průtok moči činil 4,0–12,0 ml/s, měli 2 a více epizod urgencye a 8 a více mikcí za 24 hodin. Nemocní byli randomizováni do 4 větví – jedna dostávala placebo, druhá pou-

ze tamsulosin, 2 skupiny pak různé dávkování fixní kombinace se solifenacinem. Primárními endpointy bylo celkové IPSS skóre a podskóre TUFS (Total Urgency and Frequency Score). Kombinační režim se 6 mg solifenacinu se ukázal jako superiorní k samotnému tamsulosinu z hlediska TUFS a jako non-inferiorní z hlediska celkového IPSS. Kombinace byla také statisticky významně účinnější než monoterapie tamsulosinem či placebo, jak v rámci zlepšení podskóre IPSS pro jímající symptomy, tak ve smyslu zvýšení objemu moči na jednu mikci. Oproti placebo pak byl signifikantně účinnější i samostatný tamsulosin. Kombinační režim také signifikantně zlepšil

kvalitu života pacientů a byl dobře tolerován, incidence obávané retence moči byla pouze 3/1 000 pacientů. Jediným léčivem, které signifikantně zvyšuje akutní retenci moči, tak zůstává i po uveřejnění výsledků studie NEPTUNE oxybutynin.

Pacientům z kohorty NEPTUNE bylo nabídnuto pokračovat v jejím open-label prodloužení NEPTUNE II, jehož výsledek byl publikován v časopise European Urology. Pokračovat se rozhodlo 1 066 nemocných. Prodloužení potvrdilo bezpečnost kombinovaného přípravku, většina nežádoucích efektů byla mírná nebo středně těžká. „I zde byla retence moči vzácná, objevila

se u 1,1 % sledovaných. Redukce v celkovém IPSS a TUFS, dosažené v prvních 12 týdnech přetrvávaly až do 52. týdne a tato kombinační terapie se tak jeví jako výhodná – jak z krátkodobého, tak dlouhodobého hlediska,” hodnotí M. Král a na závěr dodává: „Kombinační terapie tamsulosinem a solifenacinem je podložena také evropskými EAU guidelines z roku 2013, které uvádějí, že pokud monoterapie jakýmkoliv z léčiv (alfalytika, antimuskarika, inhibitory 5-alfa reduktázy) nevede ke zlepšení, pak by měla být mužům se středně těžkým až těžkým LUTS nabídnuta kombinace alfablokátoru a antimuskarika.”

(red)

LITERATURA

1. Rees J, Bultitude M, Challacombe B. The management of lower urinary tract symptoms in men. *BMJ*. 2014; 348: g3861.
2. Hanuš T, Zámečník L, Doležal T, Karmazínová Z. Occurrence of overactive bladder in patients with benign prostatic hyperplasia in the Czech Republic. *Urol Int*. 2011; 86(4): 407–413.
3. Peters TJ, Donovan JL, Kay HE, et al. The International Continence Society "Benign Prostatic Hyperplasia" Study: the bothersomeness of urinary symptoms. *J Urol*. 1997; 157(3): 885–889.
4. Häkkinen JT, Hakama M, Huhtala H, et al. Impact of LUTS using bother index in DAN-PSS-1 questionnaire. *Eur Urol*. 2007; 51(2): 473–477; discussion 477–478.
5. 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.
6. 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*. 2015; 67(2): 262–270.
7. 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.
8. Gravas S, et al. EAU guidelines on the treatment of non-neurogenic male LUTS. 2016. <http://uroweb.org/>
9. Abrams P, Avery K, Gardener N, et al. The International Consultation on Incontinence Modular Questionnaire: www.iciq.net. *J Urol*. 2006; 175(3 Pt 1): 1063–1066; discussion 1066.
10. Kaplan SA, McCammon K, Fincher R, et al. Safety and tolerability of solifenacin add-on therapy to alphablocker treated men with residual urgency and frequency. *J Urol* 2009;