

# AKTUÁLNÝ STAV KOMBINOVANEJ MEDIKAMENTÓZNEJ LIEČBY PRÍZNAKOV DOLNÝCH MOČOVÝCH CIEST U MUŽOV

doc. MUDr. Jozef Marenčák, PhD.

Urologické oddelenie NsP, Skalica

Podaný súhrnný prehľad súčasných možností kombinovanej liečby príznakov dolných močových ciest (LUTS) u mužov. Zdôraznená potreba komplexného, individuálneho prístupu ako k diagnostike, tak aj k liečbe pacientov s LUTS. Dlhodobá (viac ako 4 roky) kombinovaná liečba (inhibitor 5-alfa reduktázy (I-5ARI) + alfa-blokátor (AB)) LUTS pri benígnej prostatickej hyperplázii (BPH) sa zdá byť účinnejšia a prospešnejšia v porovnaní s monoterapiou. Kombinovaná liečba LUTS/BPH je indikovaná: u symptomatických pacientov s (veľmi) vysokým rizikom progresie BPH (objem prostaty > 30 (40) ml, prostatický špecifický antigén (PSA) > 1,4 (1,6) ng/ml, postmiktčné reziduum > 40 ml); a tiež pri zlyhaní medikamentóznej monoterapie BPH. Kombinovaná liečba (I-5ARI + AB) LUTS pri BPH sa teda považuje za vhodnú alternatívu u symptomatických pacientov so zväčšenou prostatou (> 30 až 40 ml), a to buď krátkodobo na rýchle zmiernenie príznakov, alebo dlhodobo u (malej skupiny) mužov so závažnými LUTS. U mužov so stredne závažnými príznakmi je možné vynechať alfa-blokátor po 3–6 mesiacoch. Všetky kombinácie I-5ARI + alfa-blokátorov by mali byť rovnako účinné. Kombinácia doxazosín + finasterid je najlepšie odskúšaná s ohľadom na bezpečnosť a účinnosť. Pri kombinovanej liečbe LUTS/BPH je potrebné vziať do úvahy možné vedľajšie účinky a ekonomickú náročnosť takejto terapie. Liečba hyperaktívneho močového mechúra (OAB) u mužov za prítomnosti BOO je predmetom prebiehajúceho výskumu. Anticholinergická liečba ako monoterapia nemôže byť odporučená pre bežné použitie. Anticholinergikum + alfa-blokátor v kombinácii môžu byť účinné. Nie je dostatočný dôkaz efektivity kombinácie alfa-blokátor + inhibitor fosfodiesterázy 5. typu (I-PDE5) u mužov s LUTS/BPH v porovnaní so samotným alfa-blokátorom. Perspektívnou a potrebnou sa zdá byť kombinácia alfablokátora (alebo I-5ARI) + desmopresínu u mužov s LUTS pri BPH a so súčasným výskytom nočnej polyúrie. Ukázané sú aj nové liečebné ciele a perspektívy kombinovanej liečby LUTS u mužov.

**Kľúčové slová:** príznaky dolných močových ciest, mužský pacient, kombinovaná medikamentózna liečba.

## COMBINATION DRUG THERAPY IN MEN WITH LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS: CONTEMPORARY STATUS

Paper makes a brief summary of relevant information concerning combination pharmacotherapy in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) and informs about indications, effectiveness, adverse effects of various types of combination pharmacological treatment. Diagnosis and therapy of LUTS must be comprehensive and individualized. Combination therapy of an alpha-blocker with a 5alpha-reductase-inhibitor seems to be more beneficial and durable than the monotherapy of either substance in symptomatic men with high risk of progression of benign prostate hyperplasia. Indications for using of combination alpha-blocker + 5alpha-reductase-inhibitor are: symptomatic men with prostate volume > 30 (40) ml, prostate specific antigen (PSA) > 1,4–1,6 ng/ml, post void residual urine > 40 ml and in a cases of ineffectiveness of medicamentous monotherapy. The combination of an alpha-adrenergic receptor antagonist and 5-alpha reductase inhibitor is appropriate and effective treatment for patients with LUTS associated with demonstrable prostatic enlargement. All combinations of an alpha-blocker and 5-alpha reductase inhibitor would be equally effective. The combination of doxazosin and finasteride is the best tested regarding safety and efficacy. The clinical utility of this combination therapy take account of the balance between cost efficacy and additional side effects. The management of OAB occurring in the presence of BOO is the subject of ongoing research. Antimuscarinic therapy as solo therapy can not be recommended for routine use. Combination therapy of antimuscarinic and alpha blocker may be efficacious. There is insufficient evidence to recommend that the combination of phosphodiesterase inhibitors and an alpha adrenoreceptor antagonists has any advantage over monotherapy with alpha-blocker alone. Combination treatment (alpha-blocker/or 5-alpha reductase inhibitor + antidiuretic hormone/desmopressin/seems to be effective and appropriate for patients with BPH and nocturnal polyuria. Paper makes a review of new medical developments and targets in the management of LUTS in adult men.

**Key words:** lower urinary tract symptoms, men, combination drug therapy.

*Urolog. pro Praxi*, 2007;8(5): 234–239

### Úvod

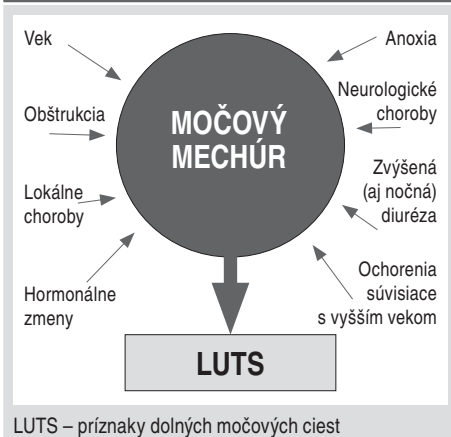
Príznaky dolných močových ciest (LUTS – lower urinary tract symptoms) sú jednak uskladňovacie (v staršej literatúre „iritačné“) a jednak vyprázdňovacie („obštrukčné“) (tabuľka 1) (1). Vyprázdňovacie príznaky sa vyskytujú oveľa častejšie ako symptómy uskladňovacie – ale tieto zase významnejšie znižujú kvalitu života postihnutého jedinca (12). Na dolné močové cesty (u muža: močový mechúr, močová rúra a prostata) pôsobí veľké množstvo rôznych faktorov (obrázok 1) (3). Aj z to-

ho dôvodu **je potrebné hodnotiť LUTS u mužov komplexne** – t. j. zistiť, či postihnutý muž má:

1. „obťažujúce“ LUTS (intenzita symptómov, ktorý príznak je „najhorší“ pre jeho nositeľa apod.),
2. má polyúriu,
3. príznaky hyperaktívneho močového mechúra (OAB – overactive bladder),
4. pacient riziko progresie základného ochorenia,
5. súbežne iné ochorenie, ktoré môže negatívne ovplyvňovať dolný močový trakt,
6. kombináciu vyššie uvedených faktorov a pod.

Až po zodpovedaní týchto otázok je možné urobiť správne rozhodnutie o efektívnej liečbe symptomatických mužov podľa najpravdepodobnejšej príčiny (prípadne kombinácii príčin) LUTS. Najčastejšou príčinou LUTS u muža sú ochorenia prostatickej žľazy – najmä benígna prostatická hyperplázia (BPH), ale najnovšie epidemiologické štúdie poukazujú aj na súčasne vysokú incidenciu a prevalenciu hyperaktívneho močového mechúra (OAB) u starších jedincov mužského pohlavia (2). Existujú samozrejme aj ďalšie dôvody, ktoré nás oprávňujú **účelne indi-**

Obrázok 1. Faktory pôsobiace na dolné močové cesty (3)



kovat kombinovanú farmakoterapiu u starostlivo diagnosticky zhodnotených mužov s LUTS.

### Základná terminológia a patofyziológia

BPH je vyjadrenie histologicky potvrdeného nálezu; BPE (benign prostatic enlargement) znamená zväčšenie objemu benígnej prostatickej žľazy; BPO (benign prostatic obstruction) a BOO (bladder outlet obstruction) vyjadrujú subvezikálnu obštrukciu; OAB je definovaný ako súbor, komplex príznakov, medzi ktorými dominuje urgencia s/bez UII (urgentná inkontinencia moču môže, ale nemusí byť prítomná), časté močenie cez deň (polakizúria) a noktúria; DO (detrusor overactivity) znamená urodynamicky dokázanú hyperaktivitu svalstva močového mechúra; za noktúriu sa považuje stav, keď sa postihnutý jedinec zobudí jeden alebo viackrát za noc kvôli potrebe močiť a pod. (1, 8).

Na LUTS/BPH (BPE, BPO)/OAB sa podieľajú prostata, detruzor, lumbosakrálna miecha a centrálny nervový systém (CNS). Ku kontrakcii hladkej svaloviny prostaty vedie stimulácia alfa-1 adrenoreceptorov, k jej hypertrofii aktivita 5-alfa reduktázy. K instabilite detrusora prispieva prevaha alfa-1D receptorov nad alfa-1A receptormi v svalovine močového mechúra a k uskladňovacím („iritačným“) príznakom vedie stimulácia muskarínových (M) receptorov v svalovine a tiež v sliznici močového mechúra. Mechanizmy ovplyvňujúce dolné močové cesty na úrovni lumbosakrálnej miechy a CNS nie sú zatiaľ celkom objasnené. Môže ísť o prevahu alfa-1D receptorov nad alfa-1A a alfa-1B receptormi (1, 4). Obštrukcia hrdla močového mechúra (BOO) vedie k hypoxii a denervácii v svalovine detrusora s kvantitatívnou i kvalitatívnou zmenou receptorov (najmä cholinergných), ktorá môže spôsobiť hypersenzitivitu a vznik OAB.

V posledných rokoch sa začína venovať zvýšená pozornosť skúmaniu vzťahov medzi LUTS/BPH a sexuálnou dysfunkciou. Vek je rizikovým fak-

Tabuľka 1. Príznaky dolných močových ciest (1)

| Vyprázdňovacie („obštrukčné“)                               | Uskladňovacie („iritačné“)          |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Slabý prúd moču (ischúria)                                  | Časté močenie cez deň (polakizúria) |
| Oneskorené (retardované) močenie                            | Urgentné močenie                    |
| Prerušované (intermitentné) močenie                         | Urgentná inkontinencia moču         |
| Namáhavé močenie (močenie s väčším úsilím)                  | Časté močenie v noci (noktúria)     |
| Pocit neúplneho vyprázdnenia mechúra                        |                                     |
| Odkvapkávanie moču po vymocení (tzv. „terminálny dribling“) |                                     |
| Paradoxná inkontinencia (ischúria paradoxa)                 |                                     |
| Retencia moču                                               |                                     |

Tabuľka 2. Oporúčané, voliteľné a neodporúčané vyšetrenia pri benígnej prostatickej hyperplázii (17, 22)

| Vyšetrenie                                                                                                                                                                                                                | Oporúčanie EAU 2007 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Anamnéza<br>Symptómové skóre (IPSS)<br>Fyzikálne vyšetrenie (vrátane DRV)<br>Prostatický špecifický antigén (PSA)<br>Vyšetrenie sérovej hladiny kreatinínu<br>Vyšetrenie moču<br>Uroflowmetria<br>Objem reziduálneho moču | Oporúčané           |
| Tlakovo – prietokové vyšetrenie<br>Endoskopické vyšetrenie<br>Zobrazenie horných močových ciest<br>Zobrazenie prostaty<br>Objemovo – časový záznam močenia (mikčný denník)                                                | Výberové            |
| Intravenózna urografia<br>Plniaca cystometria<br>Retrográdna uretrografia<br>Počítačová tomografia<br>Nukleárna magnetická rezonancia                                                                                     | Neodporúčané        |
| EAU – Európska urologická spoločnosť (European Association of Urology)<br>IPSS – International Prostate Symptom Score<br>DRV – digitálne rektálne vyšetrenie                                                              |                     |

Tabuľka 3. Diagnostika príznakov dolných močových ciest u mužov (12)

| Základné vyšetrenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Špecializované vyšetrenia                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Oporúčané:<br>• anamnéza<br>• zhodnotenie príznakov (IPSS, QoL)<br>• fyzikálne vyšetrenie (vrátane DRV)<br>• analýza moču<br>• PSA hodnota v sére<br>• sérová hodnota kreatinínu<br>• mikčný denník                                                                                                                                                                  | Oporúčané:<br>• podrobná „kvantifikácia“ príznakov (štandardizované dotazníky)<br>• uroflowmetria ( $Q_{max}$ )<br>• PVR<br>• PFS<br>Voliteľné:<br>• zobrazenie prostaty (USG)<br>• zobrazenie horných močových ciest (USG, IVU)<br>• endoskopia dolného močového traktu |
| IPSS – International prostate symptom score<br>QoL – kvalita života (Quality of Life)<br>PSA – prostatický špecifický antigén<br>$Q_{max}$ – maximálny prietok moču (maximum flow rate)<br>PVR – postmikčné rezíduum (post-void residual volume)<br>PFS – tlakovo prietokové štúdie (pressure flow studies)<br>USG – ultrasonografia<br>IVU – intravenózna urografia |                                                                                                                                                                                                                                                                          |

torom ako pre BPH, tak aj pre erektilnú dysfunkciu (ED) a rovnako sa vie, že negatívny dopad LUTS/BPH na kvalitu života postihnutého môže mať za následok poruchu erekcie. Možné patofyziologické spojenia (zmeny v uplatnení kyslíčnika dusnatého (NO), panvová ateroskleróza, zvýšená aktivita sympatického nervového systému, zvýšená aktivita Rho kinázy v hladkom svalstve dolného močového traktu a penisu a pod.) umožňujú uvažovať o efektívnom použití inhibítorov fosfodiesterázy 5. typu aj

vo farmakoterapii ochorení prostaty a nielen u mužov s ED (2, 12).

### Diagnostika LUTS u mužov

Diagnostika BPH u mužov je všeobecne známa (tabuľka 2) (17, 22). Zhodnotenie LUTS u mužov je síce podobné, ale predsa len by malo byť komplexnejšie (tabuľka 3) (12). Do diferenciálnej diagnostikovej rozvahy by mali byť zahrnuté aj ďalšie možné príčiny LUTS a nielen BPH. Napriek

tomu, presná náplň komplexnej diagnostiky LUTS u mužov je stále diskutovaná. Významným pomocníkom je získanie informácií (o frekvencii močenia cez deň a v noci, o príjme tekutín a množstve vymočeného moču a o počte urgencií a epizód urgentnej inkontinencie moču) z **mikčného denníka** vyplneného pacientom. Mikčný denník umožní diagnostikovať nielen hyperaktívny močový mechúr, ale aj iné stavy – napr. nočnú polyúriu. U starších ľudí ide o nočnú polyúriu vtedy, ak objem vymočeného moču je vyšší ako 33 % z celkovej 24-hodinovej diurézy. Existujú ďalšie **špeciálne dotazníky**, ktoré umožňujú určiť stupeň (intenzitu) postihnutia u jedincov s OAB, sexuálnou dysfunkciou a pod. a tiež kvantifikovať dopad týchto porúch na kvalitu života pacientov. Hlavným cieľom diagnostiky a diferenciálnej diagnostiky **hyperaktívneho močového mechúra** je potvrdiť u pacienta typické subjektívne ťažkosti, dokumentovať objektívne klinické a urodynamicke parametre charakterizujúce OAB a najmä **vylúčiť sekundárny hyperaktívny mechúr** sprevádzajúci rôzne ochorenia dolných močových ciest (nádor močového mechúra, cystolitíazu, zápalové ochorenia dolných močových ciest a pod.) (18). Práve endoskopické a zobrazovacie vyšetrenia dolných močových ciest sa používajú pre vylúčenie, resp. potvrdenie sekundárneho OAB.

## Kombinovaná liečba LUTS u mužov

**Cieľom liečby je zlepšiť príznaky dolných močových ciest a tým aj kvalitu života pacientov a súčasne predísť možným komplikáciám základného ochorenia (napr. BPH). V súčasnosti už existuje viacero možností kombinácie medikamentov pri liečbe LUTS u mužov (tabuľka 4) (2, 3, 12, 22).**

## Kombinovaná liečba BPH + LUTS

Obťažujúce symptómy sa môžu vyskytnúť až u 30 % starších (> 65 rokov) mužov s BPH (11). Možnosti a odporúčania liečby BPH sú uvedené prehľadne v tabuľke 5. Farmakoterapia má v súčasnosti svoje miesto a opodstatnenie v liečbe symptomatickej BPH, ak nie sú indikácie operačnej liečby (refraktérna retencia moču, makroskopická hematuria, recidivujúca infekcia močových ciest, cystolitíaza, hydronefróza a renálna insuficiencia).

**Alfablokátory** zlepšujú LUTS a prúd moču relaxáciou hladkého svalstva hrdla močového mechúra a prostaty (tzv. dynamická zložka) a **inhibitory 5-alfa reduktázy** zlepšujú LUTS a prúd moču znížením objemu prostatickej žľazy (najmä jej prechodnej zóny) hormonálnym mechanizmom (tzv. statická zložka) (tabuľka 5) (22).

**Kombinácia alfablokátora s inhibítorom 5-alfa reduktázy** môže zvýšiť efektivitu liečby u niektorých pacientov so symptomatickou BPH.

**Tabuľka 4. Možnosti kombinovanej liečby príznakov dolných močových ciest u mužov s benígnou prostatickou hyperpláziou (2, 3, 12, 22)**

| Chorobný stav                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Možné kombinácie liekov                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| BPH + LUTS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Alfablokátor + inhibítor 5-alfa reduktázy                                                                                                          |
| BPH + OAB                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Alfablokátor + antimuskarinikum<br>Inhibítor 5-alfa reduktázy + antimuskarinikum*<br>Alfablokátory + inhibítor 5-alfa reduktázy + antimuskarinikum |
| BPH + ED                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Alfablokátor + inhibítor PDE5                                                                                                                      |
| BPH + nočná polyúria                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Alfablokátor (alebo inhibítor 5-alfa reduktázy) + desmopresín                                                                                      |
| BPH (prípadne OAB) + zápalový proces                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Hociktorý z vyššie uvedených prípravkov + protizápalové liečivo                                                                                    |
| Iné kombinácie                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Podľa vývoja farmakoterapie LUTS                                                                                                                   |
| BPH – benígna prostatická hyperplázia<br>LUTS – príznaky dolných močových ciest (lower urinary tract symptoms)<br>OAB – hyperaktívny močový mechúr (overactive bladder)<br>* táto kombinácia nebola zatiaľ použitá v žiadnej randomizovanej klinickej štúdii<br>ED – erektilná dysfunkcia<br>PDE5 – fosfodiesteráza 5. typu |                                                                                                                                                    |

Doteraz sa uskutočnili štyri veľké randomizované štúdie (ALFIN, VACOOP a PREDICT a MTOPS) s takouto kombináciou medikamentov. Prvé tri štúdie (s dobou sledovania 12 mesiacov) nedokázali žiadny prídavný prospech kombinácie liečiv (12, 17, 22). Štúdia MTOPS (Medical Therapy of Prostate Symptoms) s priemernou dobou sledovania štyri až päť rokov jednoznačne potvrdila efektivitu – zníženie rizika progresie BPH (zníženie výskytu akútnej retencie moču, pokles počtu prostatektómii a pod.) pri dlhodobej kombinácii doxazosínu s finasteridom (20). Štúdiu MTOPS publikoval v roku 2003 McConnell v New England Journal of Medicine. Bola to dvojito slepá, randomizovaná, placebo kontrolovaná štúdia. 3047 mužov bolo randomizovaných na doxazosín, finasterid, ich kombináciu alebo placebo. Priemerný objem prostatickej žľazy bol 31 ml (31 % mužov malo objem prostaty väčší ako 40 ml). Parametre progresie BPH boli: vzostup I-PSS o > 4 symptómové jednotky; vznik akútnej retencie moču; potreba chirurgickej liečby BPH; inkontinencia moču; infekcia močových ciest/urosepsa; renálna insuficiencia. Kombinovaná liečba doxazosínom a finasteridom nemala žiadny prídavný efekt po jednom roku terapie, ale významný benefit po 5 rokoch kontinuálnej medikácie. Zníženie progresie I-PSS bolo pri monoterapii: doxazosínom 39 %, finasteridom 64 %, pri kombinácii doxazosín + finasterid 67 %. Kumulatívna incidencia progresie BPH bola pri placebe 20 %. Pri finasteride 13 %, pri doxazosíne 13 % a pri ich kombinácii 7 % ( $p < 0,0001$ ). Z 10 najčastejších nežiaducich účinkov sa pri kombinácii doxazosín + finasterid vyskytla ED v 5,6 %, nevoľnosť v 5,9 %, posturálna hypotenzia v 4,6 %, asténia v 4,6 %, pokles libida v 2,8 %, abnormálna ejakulácia v 3,4 %, periférny edém v 1,4 %, dyspnoe v 1,3 %, somnolencia v 0,9 % a synkopa v 0,7 % prípadov za rok (výskyt všetkých bol štatis-

ticky signifikantne vyšší v porovnaní s placebom, na hladine významnosti  $p < 0,05$ ). Zníženie rizika progresie o menej ako 10 % zdvojnásobilo finančné náklady a zvýšilo riziko vedľajších účinkov. Podľa štúdie MTOPS bolo riziko progresie BPH spojené s týmito faktormi: vek > 62 rokov, sérová hodnota PSA > 1,6 ng/ml, objem prostaty (meraný transrektálnou ultrasonografiou) > 31 ml, hodnota  $Q_{max} < 10,6$  ml/s, symptómové skóre (AUASS) > 17, postmikčné reziduum > 39 ml.

V ďalších štúdiách 10 až 16-mesačná kombinovaná liečba LUTS/BPH kombináciou doxazosín + finasterid viedla: k poklesu I-PSS o 6,53 bodov; k vzostupu  $Q_{max}$  o 3,38 ml/s a k poklesu QoL o 1,57 bodu (14).

Údaje o kombinácii terazosín + finasterid a placebo sú zo štúdií, ktoré neboli randomizované a kontrolované (14). 10 až 16-mesačná liečba kombináciou terazosín + finasterid viedla k poklesu I-PSS o 2,33 bodu a k vzostupu  $Q_{max}$  o 2,63 ml/s. 10 až 16-mesačné podávanie placebo viedlo k poklesu I-PSS o 2,33 bodu, k vzostupu  $Q_{max}$  o 4,48 ml/s a k poklesu QoL o 0,67 bodu.

Do štúdie SMART-1 (Symptom Management After Reducing Therapy) publikovanej v roku 2003 Barkinom (7), bolo zahrnutých 327 mužov a trvala 36 týždňov. Prvých 24 týždňov pacienti dostávali kombináciu dutasterid + tamsulosín a zostávajúcich 12 týždňov dutasterid alebo placebo. Dutasterid bol podávaný v dávke 0,5 mg/deň, tamsulosín v dávke 0,4 mg/deň. Primárnym cieľom bolo porovnať subjektívny stav pacienta po vynechaní tamsulosínu. Z výsledkov štúdie vyplynulo, že zhoršenie príznakov po vynechaní alfa-blokátora bolo najvýraznejšie (až u 42,5 %) u pacientov so závažnejšími („ťažšími“) LUTS. Záverom štúdie bolo, že alfablokátor je rozumné vynechať z kombinácie s inhibítorom 5-alfa reduktázy po 6 mesia-

coch u pacientov so stredne ťažkými príznakmi LUTS/BPH.

Ďalšia štúdia tiež potvrdila, že po vysadení alfa-blokátora (doxazosínu) z kombinovanej liečby s fina-

steridom po 9–12 mesiacoch nedochádza k zhoršeniu LUTS u mužov s klinickou BPH (6).

**Odporúčania Európskej urologickej spoločnosti (EAU 2007): Dlhodobá kombinovaná liečba (inhi-**

**Tabuľka 5. Liečebné možnosti u starších mužov s príznakmi dolných močových ciest spôsobených benígnou prostatickou hyperpláziou (odporúčania EAU 2007) (22)**

| Liečba                                                                 | Odporúčanie EAU 2007                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Medikamentózna liečba</b>                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>*Alfa-blokátory</b>                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| • alfuzosín                                                            | odporúčaný                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| • doxazosín                                                            | odporúčaný                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| • tamsulosín                                                           | odporúčaný                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| • terazosín                                                            | odporúčaný                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>aaInhibítory 5AR</b>                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| • dutasterid                                                           | odporúčaný                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| • finasterid                                                           | odporúčaný                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Kombinovaná liečba</b>                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| • $\alpha$ 1-blokátor + inhibítor 5AR                                  | odporúčaná                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>*Rastlinné extrakty</b>                                             | neodporúčané                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Minimálne invazívna liečba</b>                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| • TUMT** s vysokou energiou                                            | odporúčaná                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| • TUNA***                                                              | odporúčaná                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| • prostatické stenty****                                               | odporúčaná                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Chirurgické spôsoby liečby</b>                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| • TUIP <sup>1</sup>                                                    | odporúčaná                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| • TURP <sup>2</sup> , TUEVP*****                                       | odporúčaná                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| • otvorená prostatektómia <sup>3</sup>                                 | odporúčaná                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| • transuretrálna laserová enukleácia s využitím holmia*****            | odporúčaná                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| • transuretrálna vaporizácia laserom*****                              | odporúčaná                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| • intersticiálna laserová koagulácia*****                              | odporúčaná                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| • transuretrálna laserová koagulácia*****                              | odporúčaná                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Nové možnosti liečby*****</b>                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| • etanolová injekcia                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| • koncentrovaný ultrazvuk vysokej intenzity                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| • vodou indukovaná termoterapia                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| • využitie energie plazmy v slanom prostredí                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| BPH – benígna prostatická hyperplázia                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| EAU – Európska urologická spoločnosť (European Association of Urology) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Inhibítory 5AR – inhibítory 5-alfa reduktázy                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| TUMT – transuretrálna mikrovlnná terapia                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| TUNA – transuretrálna ihlová ablácia prostaty                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| TUIP – transuretrálna incízia prostaty                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| TURP – transuretrálna resekcia prostaty                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| TUEVP – transuretrálna elektrovaporizácia prostaty                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| a                                                                      | sú možnosťou voľby u pacientov so stredne závažnými/závažnými LUTS; všetky alfa blokátory majú podobnú klinickú efektivitu; zdá sa však, že najpriaznivejší profil vedľajších účinkov majú alfuzosín a tamsulosín; metaanalýzy viacerých štúdií odhadli celkové zlepšenie príznakov o 30–40% a zlepšenie prúdu moču o 16–25%; klinický efekt sa prejaví už po 48 hodinách užívania alfa-blokátorov; $\alpha$ 1 blokátory zrejme nemajú účinok na objem prostaty a ani neovplyvňujú sérovú hladinu PSA                                                                                                                                           |
| aa                                                                     | sú možnosťou voľby u pacientov s väčším objemom prostatickej žľazy (viac ako 30–40 ml) a ktorí súčasne majú stredne závažné/závažné LUTS; zdá, že znižujú objem prostaty o 20 až 30%, zlepšujú symptómové skóre o cca 15% a zosilňujú prietok moču o cca 1,3–1,6 ml/sec.; môžu byť ponúknuté na prevenciu progresie BPH; Klinická efektivita finasteridu aj dutasteridu sa zdá byť porovnateľná, oba lieky znižujú sérovú hladinu PSA o 50%, ale „nemaskujú“ včasnú diagnostiku karcinómu prostaty; dlhšie trvanie terapie, vedľajšie účinky, náklady a neskorší (po 3 až 6 mesiacoch) nástup efektu liečby je potrebné konzultovať s pacientom |
| *                                                                      | EAU vyžaduje ďalšie štúdie, kým bude možné odporučiť fytoterapiu v liečbe BPH                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| **                                                                     | vhodná pre vysoko rizikových pacientov, ktorí odmietajú inú formu chirurgickej terapie BPH a u ktorých medikamentózna liečba nie je dostatočne efektívna, alebo odmietajú dlhodobú farmakoterapiu BPH; vhodní kandidáti sú najmä muži s recidivujúcou retenciou moču                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| ***                                                                    | indikovaná u vysoko rizikových pacientov nevhodných pre chirurgickú terapiu BPH                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| ****                                                                   | len pre pacientov s vysokým rizikom ako alternatíva trvalej katetrizácie močového mechúra                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| *****                                                                  | je alternatíva ku TURP najmä pre vysoko rizikových pacientov s malým objemom prostatickej žľazy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| *****                                                                  | u vysokorizikových pacientov, ktorí vyžadujú invazívnu liečbu BPH; holmiová laserová resekcia je alternatívou k TURP a ku vytvorenej prostatektómii bez ohľadu na anatomickú konfiguráciu prostatickej žľazy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| *****                                                                  | mali by byť použité len v rámci klinických štúdií                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 1                                                                      | vhodná pre prostatické žľazy menšie ako 30 ml a bez prítomnosti stredného laloka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 2                                                                      | vhodná pre prostaty 30–80 ml                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 3                                                                      | vhodná pre prostatické žľazy väčšie ako 80 ml                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

**bítor 5-alfa reduktázy + alfa-blokátor) sa zdá byť prospešnejšia (po viac ako štyroch rokoch užívania) v porovnaní s monoterapiou (buď alfa-blokátor alebo inhibítor 5-alfa reduktázy).** Toto tvrdenie je zatiaľ limitované údajmi len z jednej štúdie (MTOPS) analyzujúcej klinické efekty kombinácie finasteridu s doxazosínom (22). Stratégiu liečby u pacientov s LUTS/BPH ukazuje schéma 1 (2, 3, 12, 22).

#### Kombinovaná liečba BPH/LUTS + OAB

Incidencia OAB spojeného s BOO je 30–60% (12, 13, 15). Polovica mužov s BOO/BPH má aj urodynamicky dokázaný OAB (prítomnosť detrusorovej nadaktivity) (1, 12). Bolo tiež dokázané, že až u 40% mužov s BOO/OAB pretrvávajú „nadaktivita“ detruzora dokonca aj po operačnej liečbe BPH (1, 12, 15). Dokonca OAB môže vzniknúť „de novo“ po transuretrálnej resekcii alebo otvorenej operácii pre BPH (1, 5, 12). Preto vznikla hypotéza o kombinovanej liečbe príznakov BOO/BPH a OAB.

Liečba OAB v prítomnosti BOO je predmetom prebiehajúceho výskumu bezpečnosti a účinnosti antimuskariník (4, 12). Zatiaľ sa uskutočnil malý počet randomizovaných štúdií s krátkym trvaním (3–6 mesiacov) (3, 12). Zaradenie pacientov do štúdií bolo skôr na základe urodynamickej ako symptomatickej diagnostiky pre riziko retencie moču. Je známe, že antimuskariniká majú byť podávané opatrne u pacientov s klinicky významnou subvezikálnou obštrukciou a sú kontraindikované u pacientov s retenciou moču. Doterajšie výsledky ukázali, že antimuskariniká (aj v kombinácii) len mierne zvýšili postmikčné rešiduum po 12 týždňoch liečby (3, 12). Najlepšie preskúmaná je kombinácia alfa-blokátora (doxazosín, tamsulosín, terazosín) s antimuskarinikom tolterodínom (12). Liečebný postup u pacientov s BPO s uskladňovacími („iritačnými“) LUTS ukazuje schéma 2 (12, 22).

**Odporúčania EAU (2007): anticholinergická liečba ako „sólo“ terapia u mužov s BOO/OAB nemôže byť odporúčaná pre bežné použitie, ale antimuskarinikum v kombinácii s alfa-blokátom môžu byť účinné (22).**

#### Kombinovaná liečba LUTS/BPH + ED

Je dnes tiež predmetom intenzívneho skúmania, ale jednoznačný záver ešte nie je možné urobiť. Diskutuje sa aj o tom, či ED nie je príznakom BPH a či BPH spolu s ďalšími chorobnými stavmi netvoria súčasť tzv. „syndrómu starého muža“. Úloha inhibítorov fosfodiesterázy 5. typu vo farmakoterapii LUTS/BPH zostáva teda otázná. Existuje však už niekoľko (väčšinou krátkodobých) klinických štúdií (najmä so sildenafilom, ale už aj s tadalafilom a vardenafilom), ktoré dokazujú priaznivý vplyv takejto liečby na LUTS/BPH (9, 12, 14, 21).

**Tabuľka 6. Priority a terapeutické ciele súčasného výskumu aj pre prípadnú kombinovanú liečbu u mužov s príznakmi dolných močových ciest (3)**

- antagonisty alfa-1D receptorov
- agonisty beta-3 adrenoreceptorov
- antagonisty M2 muskarínových receptorov
- antagonisty P2X3 (P2X1) receptorov (purinoreceptorov)
- ovplyvnenie vaniloidných receptorov (TPRV1)
- botulotoxín
- endotelínové receptory/inhibítory konvertujúcich enzýmov
- angiotenzinové receptory (AT1)
- agonisty receptorov pre vitamín D3
- donory oxidu dusnatého (NO)/inhibítory iNOS
- inhibítory fosfodiesterázy 5. typu (PDE5)
- antagonisty Rho kinázy
- blokáda alfa-2 delta ligandov (gabapentín, pregabalin)
- iné

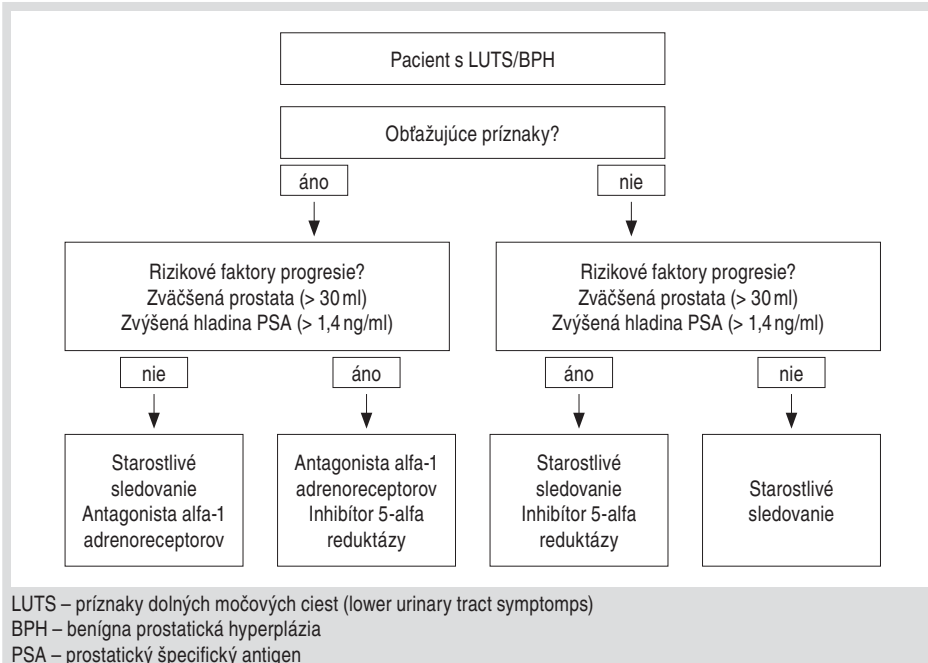
## Iné kombinácie liečiv

Existujú práce, ktoré poukazujú na benefit kombinácie alfa-blokátora (alebo inhibítora 5-alfa reduktázy) s desmopresínom u pacientov s BPH a súčasnou nočnou polyúriou (10, 12, 16, 19). Pri podozrení na retenciu tekutín je však liečba desmopresínom kontraindikovaná (8, 12, 16). V randomizovaných klinických štúdiách sa začínajú skúšať aj trojkombinácie medikamentov (alfa-blokátor + inhibítor 5-alfa reduktázy + antimuskarinikum) u mužov s LUTS/BPH a OAB a tiež kombinácie alfa-blokátorov s inhibítormi fosfodiesterázy 5. typu u mužov s BPH/LUTS a ED (12). V poslednom čase sa začínajú vyššie uvedené skupiny liekov kombinovať s protizápalovými prípravkami (3, 12). Je zaujímavé, že zatiaľ chýbajú údaje o súbežnom použití inhibítorov 5-alfa reduktázy s antimuskarinikom, alebo s inhibítormi PDE5. Všetky kombinácie liečiv uvedené v tejto kapitole však zatiaľ nie je možné jednoznačne odporučiť na rutinné použitie v bežnej klinickej praxi, pretože objektívne hodnotiteľné skúsenosti sú krátkodobé a boli získané na relatívne malom počte pacientov.

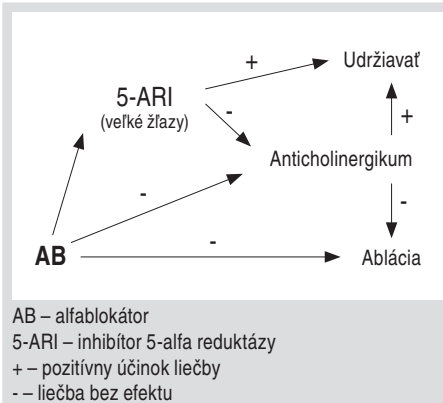
Stále sa hľadajú nové liečebné ciele pre ešte účinnejšiu medikamentóznú liečbu LUTS/BPH.

Možné nové spôsoby terapie vychádzajú často z logických hypotéz. Bolo napríklad dokázané, že normálne bunky prostatickej žľazy získavajú energiu na svoju existenciu z Krebsovho cyklu, ale predpokladá sa, že chorobné prostatické bunky (BPH) „žijú“ z glykolýzy. Inhibícia glykolýzy môže teda selektívne potlačiť rast buniek BPH a tým znížiť objem benígnej zväčšenej prostatickej žľazy u postihnutého muža. V súčasnosti prebieha druhá fáza randomizovanej klinickej štúdie u 60 pacientov so symptomatickou BPH (I-PSS > 13) (3, 12). Predbežné výsledky ukazujú, že takáto liečba je nielen efektívna, ale je aj bezpečná (s minimálnym výskytom vedľajších účinkov). Priority

**Schéma 1. Stratégia liečby u pacientov s príznakmi dolných močových ciest pri benígnej prostatickej hyperplázii (2, 3, 12, 22)**



**Schéma 2. Liečebný postup u pacientov s benígnou prostatickou obštrukciou a s uskladňovacími („iritačnými“) príznakmi dolných močových ciest (12, 22)**

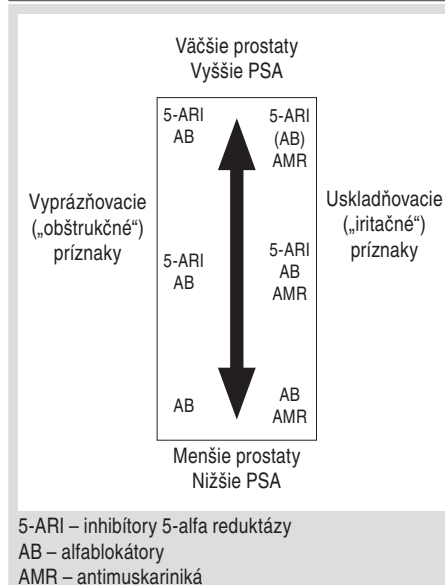


súčasne prebiehajúceho výskumu aj pre kombinovanú farmakoterapiu LUTS ukazuje tabuľka 6 (3).

## Záver

Príznaky dolných močových ciest (LUTS) u mužov je potrebné začať vnímať oveľa komplexnejšie a nielen vo vzťahu k najčastejšej príčine – k BPH. **Kombinovanú medikamentóznú liečbu LUTS** u mužských pacientov je potrebné **indikovať rozvážne** – po **starostlivom diagnostickom zhodnotení**. Okrem predpokladaného **liečebného prospechu** (t. j. klinického zlepšenia a narušenia progresie ochorenia) je treba vziať do úvahy aj možnosť zvýšeného (kumulovaného) výskytu vedľajších účinkov a v neposlednom rade i ekonomickú náročnosť takejto terapie. V súčasnosti sme svedkami prudkých (pozitívnych) zmien vo farmakoterapii dolných močových ciest, čoho výrazom sú najnovšie algoritmy používania jednotlivých medika-

**Schéma 3. Medikamentózna liečba príznakov dolných močových ciest (spôsobených benígnou prostatickou hyperpláciou, benígnou obštrukciou krčka močového mechúra, hyperaktívnym močovým mechúrom) u mužov (12)**



mentov u mužov s LUTS (schéma 3) (12). V dôsledku rozvoja nášho poznania (najmä na molekulárnej úrovni) sa dá predpokladať ďalší podstatný vedecko-medicínsky vývoj zrejme už v blízkej budúcnosti.



**doc. MUDr. Jozef Marenčák, PhD.**  
Urologické oddelenie NsP  
Koreszkova 7, 909 01 Skalica  
Slovenská republika  
e-mail: marencak@ehs.sk

## Literatúra

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M et al. Report from the Standardisation subcommittee of the International Continence Society. *Neurourol. Urodyn*, 21, 2002, č. 1, s. 167–178.
2. Abrams P, D'Ancona C, Griffiths D et al. Lower urinary tract symptoms: etiology, patient assessment and predicting outcome from therapy. In: Mc Connel J, Abrams P, Denis L et al. *Male lower urinary tract dysfunction – evaluation and management*. Paris – France, Health Publications, 2006, pp. 69–142.
3. Andersson KE, Cruz F, Klocker H et al. New therapeutic targets in BPH and LUTS (research priorities). In: Mc Connel J, Abrams P, Denis L et al. *Male lower urinary tract dysfunction – evaluation and management*. Paris – France, Health Publications, 2006, pp. 299–324.
4. Andersson KE, Yoshida M. Antimuscarinics and the overactive detrusor – which is the main mechanism of action? *Eur. Urol.*, 43, 2003, č. 1, s. 1–5.
5. Artibani W. Overactive bladder: new perspectives. *Eur. Urol.*, 1, 2002, Suppl. 4, s. 1–30.
6. Baldwin K, Ginsberg P, Roehrborn C et al. 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*, 58, 2001, č. 2, s. 203–209.
7. Barkin J, Guimaraes M, Jacobi G et al. Alpha-blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride. *Eur. Urol.*, 44, 2003, č. 4, s. 461–466.
8. Breza J, Kliment J, Marenčák J a ost. Noktúria: jej klinický význam a vplyv na kvalitu života. *Med. Monitor*, 2006, č. 4, s. 1–6.
9. Brookes S, Donovan J, Peters T et al. Sexual dysfunction in men after treatment for lower urinary tract symptoms: evidence from randomised controlled trial. *BMJ*, 324, 2002, č. 4, s. 1059–1061.
10. Cvetkovic R, Plosker G. Desmopressin: in adults with nocturia. *Drugs*, 65, 2005, č. 2, s. 99–107.
11. Chapple C, Artibani W, Berges R et al. New medical developments in the management of LUTS in adult men. In: Mc Connel J, Abrams P, Denis L et al. *Male lower urinary tract dysfunction – evaluation and management*. Paris – France, Health Publications, 2006, pp. 143–194.
12. Chapple C. BPH disease management: introduction and concluding remarks. *Eur. Urol.*, 36, 1999, suppl. 3, s. 1–6.
13. Kaplan S, Walmsley K, TE A. Use of muscarinic receptor antagonists as monotherapy in men with lower urinary tract symptoms who failed previous therapy with alpha blockers. *J. Urol.*, 171, 2004, č. 4, s. 917.
14. Kirby S, Mc Connell J. *Benign prostatic hyperplasia*. Oxford – England, Health Press Limited, 2005, pp. 1–92.
15. Lee J, Kim H, Lee S et al. Comparison of doxazosin with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive bladder. *BJU Int.*, 94, 2004, č. 6, s. 817–820.
16. Lose G, Mattiasson A, Walter S et al. Clinical experiences with desmopressin for long – term treatment of nocturia. *J. Urol.*, 172, 2004, č. 6, s. 1021–1025.
17. 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 (BPH guidelines). *Eur. Urol.*, 46, 2004, č. 5, s. 547–554.
18. Marenčák J. Súčasný stav výskytu, diagnostiky a liečby urgentnej inkontinencie moču. *Súčasná Klinická Prax*, 2, 2005, č. 2, s. 5–12.
19. Mattiasson A, Abrams P, Van Kerrebroeck P et al. Efficacy of desmopressin in the treatment of nocturia: a double – blind placebo – controlled study in men. *BJU Intern.*, 89, 2002, č. 4, s. 855–862.
20. Mc Connell J, Roehrborn C, Bautista O et al. Medical therapy of prostatic symptoms (MTOPS) research group. The long – term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N. Engl. J. Med.*, 349, 2003, č. 25, s. 2387–2398.
21. Rosen R, Altwein J, Boyle P et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur. Urol.*, 44, 2003, č. 5, s. 637–649.
22. Rosette J, Alivizatos G, Madersbacher S et al. Guidelines on benign prostatic hyperplasia. Arnhem – Netherlands, 2007, European Association of Urology, pp. 1–59.