

Současné možnosti léčby mikčních symptomů dolních cest močových

MUDr. Jiří Klečka, Ph.D., doc. MUDr. Milan Hora, Ph.D., MUDr. Petr Běhounek,

MUDr. Viktor Eret, MUDr. Petr Stránský

Urologická klinika FN a LF UK v Plzni

Předložený text je zaměřený na současný pohled léčby symptomů dolních cest močových (LUTS – Low Urinary Tract Symptoms). Autoři podávají informace, zaměřené na mono či kombinační léčbu pomocí sympatolytik (α_1 ARA), inhibitorů 5 α reduktázy (5 α IR) a antimuskarinových preparátů v léčbě mikčních symptomů dolních močových cest (LUTS). Článek seznamuje s úlohou různých druhů lékových skupin, event. jejich kombinací v léčbě LUTS včetně léčby výtokové obstrukce (BOO) s nebo bez přítomnosti hyperaktivního močového měchýře (OAB). Již zmíněná sympatolytika a inhibitory 5 α reduktázy jsou historicky uznávané léky v léčbě LUTS především na podkladě BPH. Nové preparáty v léčbě BPH resp. OAB jsou antimuskarinové preparáty (parasympatolytika), inhibitory 5 fosfodiesterázy a v neposlední řadě i Botulotoxin A.

Klíčová slova: LUTS (Lower Urinary Tract Symptom), hyperaktivní močový měchýř – OAB (Over Activ Bladder), benigní hyperplazie prostaty (BPH), α sympatolytika, inhibitory 5 α reduktázy, antimuskarinika, inhibitory 5 fosfodiesterázy.

Current options of treatment of lower urinary tract symptoms

The article review key trials of monotherapy and combination therapy of α_1 -adrenergic receptor antagonists (α_1 ARA), 5 α reductase inhibitors (5 α IR) and antimuscarinic agents in the treatment of lower urinary tract symptoms (LUTS). We got an overview of role of different medication possibilities and combination. In the treatment of LUTS including bladder outlet obstruction (BOO) with or without over active bladder (OAB) we can use four group of medication. Mentioned α_1 -adrenergic receptor antagonists and 5 α reductase inhibitors are widely accepted in LUTS treatment. The new drugs used in BPH resp. OAB treatment are antimuscarinic agents and 5 phosphodiesterase inhibitors or Botulotoxinum A.

Key words: LUTS (Lower Urinary Tract Symptom), OverActive Bladder (OAB), Benign Prostate Hyperplasia (BPH), α_1 -adrenergic receptor antagonist, 5 α reductase inhibitors, 5 phosphodiesterase inhibitors.

Urolog. pro Praxi, 2010; 11(3): 124–130

LUTS

(Lower Urinary Tract Symptom)

V posledních letech je čím dál tím více věnována pozornost významu symptomů dolních cest močových (LUTS) jako obecnému termínu. Pod tímto pojmem rozumíme onemocnění močového měchýře, který není schopen jednak moč udržet, či na druhé straně dochází k jeho nedokonalému vyprazdňování. Teprve nyní poznáváme mylný pohled na LUTS, kdy jsme pod tímto pojmem zahrnovali pouze obstrukci při benigní hyperplazii prostaty v mužské populaci a hyperaktivní močový měchýř (OAB) byl chápán jako čistě ženské onemocnění (1). V tomto kontextu je důležité rozpoznat, že symptomy ne vždy odpovídají stávajícím patofyziologickým stavům daného pacienta. Taktéž je potřeba si uvědomit, že musíme být vnímaví k pacientovu očekávání – dosažení co největšího úspěchu v léčbě. Při správné léčbě LUTS je potřeba si uvědomit spojitost systému dolních cest močových s celým orgánovým systémem a nechápat jej pouze jako individuální jednotku. Toto tvrzení podporuje velký počet studií, které dávají do souvislosti LUTS s věkem, body mass

indexem, užíváním alkoholu, kouřením, kardio-vaskulárními metabolickými a endokrinními faktory. Pokud nebudeme vnímat dolní močové cesty čistě „orgánocentricky“, nebudeme schopni léčit klinické projevy LUTS mnohem efektivněji.

Pojem LUTS je nejvíce spojován s výtokovou obstrukcí způsobenou benigní hyperplazií prostaty a do praxe byl zaveden v roce 1994, aby nahradil dříve používaný termín prostatizmus (2). Tato změna měla vést a také vedla k lepšímu popisu rozdílných mykčních symptomů jako jsou slabý proud moči, nucení na močení, prodloužení mikčního času a zároveň v sobě skrývá postmikční symptomy, jako je pocit nedokonalého vyprázdnění močového měchýře a terminálního nebo postmikčního dribblingu spolu s urodynamickými abnormalitami. Využijeme-li kritéria IPSS zjistíme, že 42 % mužů starších 50 let, kteří navštíví praktického lékaře, má IPSS skóre větší než 7 a tím pádem podezření na přítomnost výtokové obstrukce. Ve věkové skupině 55 až 70 let spadá do této skupiny již 57,5 % mužů. Pojem OAB byl poprvé použit ve standardizované terminologii ICS (International continence

society) z důvodu popsání chronického stavu urodynamicky definovaného jako detruzorová hyperaktivita a charakterizovaným jako nedobrovolné kontrakce močového měchýře v plnicí fázi mikčního cyklu (3). Definice OAB jako symptomového syndromu byla později upravena na symptomatickou diagnózu, která v sobě obsahuje nucení na močení s nebo bez inkontinence, které jsou většinou doprovázeny zvýšenou mikční frekvencí (více jako osm mikcí za 24 hod) a nykturiemi (4). Typické pro tuto diagnózu je často absence patologických faktorů (infekce močových cest, močové kameny nebo intersticiální cystitida) nebo faktorů metabolických (např. diabetes mellitus), které by vysvětlovaly přítomnost symptomů OAB. Zavedení standardizované terminologie ulehčilo definice a klinickou léčbu jednotlivých symptomů. OAB je tím pádem striktně určeno pro urodynamicky ověřenou detruzorovou aktivitu. Prevalence OAB v Evropě a USA byla vyčíslena ve dvou studiích a prokazuje, že na obou kontinentech dosahuje 17 % (5). Dále bylo v těchto studiích prokázáno, že zhruba 1/3 pacientů trpících OAB má výrazné potíže s inkontinencí (tzv. vlhký OAB). Studie

rakouských autorů hodnotila skupinu 1 199 mužů a 1 219 žen ve věkovém rozmezí 20–91 let. Prevalence OAB byla 10,2 % u mužů a 16,8 % u žen. U žen byla prevalence suchého OAB stabilní po dosažení šesté životní dekády, zatímco vlhký OAB měl zvýšenou prevalenci mezi 40. až 60. rokem. Prevalence obou forem OAB u mužů se začíná zvyšovat po třicátém roce života. 48 % mužů trpících OAB popisovalo, že toto onemocnění nemá negativní vliv na kvalitu jejich života. 36 % mělo minimální potíže, 9,8 % střední a 2,5 % výrazné. U žen byla tato procenta 53 %, 33 %, 7,3 % a 6,3 %. Vlhká forma OAB má samozřejmě větší negativní dopad na kvalitu života. Negativní vliv OAB na sexuální život popisovalo 24 % mužů a 31 % žen (6). Recentní data před časem ukončené EPIC studie prokazují cca 12 % prevalenci OAB ve sledované populaci, přičemž 50 % pacientů považuje své potíže jako klinicky signifikantní (7, 8).

Je zcela jasné, že nyní chápeme LUTS jako na pohlaví nezávislé a orgánově nespecifické skupiny symptomů, které jsou nejvíce ovlivněny věkem a progresí, přičemž jímací symptomy (OAB) jsou mnohem více obtěžující než symptomy mikční (9). Zajímavou a novou dimenzí epidemiologického sledování LUTS přinesla clusterová analýza. První taková analýza byla provedena Normanem a kol. v roce 1994, a to na základě telefonického průzkumu 508 kanadských mužů starších 50 let se středními a výraznými LUTS (10). Zatímco urgencye a nestabilita močového měchýře byla nejčastěji jmenovanými symptomy, přítomnost jak jímacích tak obstrukčních symptomů (clusterů) byla ve skupině mužů s výraznými mikčními symptomy. Přestože symptomy mikční urgencye a častého močení mají signifikantně negativní dopad na pacientovu kvalitu života, urgentní inkontinence je příznakem nejvíce obtěžujícím. Symptomy OAB mají často výrazně negativní dopad na kvalitu života. Jak již bylo uvedeno, byla prokázána silná souvislost mezi LUTS a sexuální dysfunkcí. Nezávisle na věku, komorbiditách, urologických symptomech se toto týká jak mužů, tak žen. Dvě třetiny mužů i žen s OAB popisují, že mikční symptomy mají negativní dopad na běžné denní aktivity. Kulturní akce, nákupy a ostatní denní aktivity jsou omezené a pro mnohé z pacientů je pobyt mimo obydlí zatížen neustálým hledáním toalet. Toto vede k tomu, že někteří lidé se stávají „domácími vězni svého močového měchýře“. Bez ohledu na negativní dopad těchto symptomů na kvalitu života, inkontinentní pacienti velice často nevyhledají lékařskou pomoc a se svými mikčními potížemi

koexistují mnoho let. Takovéto chování může být dáno jednak stydlivostí pacienta anebo také mylným názorem, že neexistuje efektivní léčba. Zajímavá zjištění vyplývají z Leicestershire MRC studie (11), která poukazuje na to, že 27 % pacientů, kteří sdělí svému praktickému lékaři své mikční symptomy, je předepsáno antibiotikum, 20 % z nich je mylně ujištěno, že opět dosáhnou své kontinence a 30 % je dáno doporučení přijít na kontrolu pouze při zhoršení stávajících potíží. Zdá se, že problém může být i na straně praktických lékařů, kteří nemají informace o léčbě močové inkontinence a jímacích symptomech močového měchýře.

Musíme mít širší pohled na LUTS a je jasné, že globální přístup k LUTS odpovídá našim současným znalostem mikčních symptomů dolních cest močových jako integrované funkční jednotky. Je důležité si uvědomit, že u pacientů se velice často projevuje skupina symptomů, které odpovídají patofyziologickým mechanismům. Naše snaha po hlubším pochopení a porozumění LUTS by měla vést k vývoji dokonalejších prostředků hodnocení mikčních symptomů a tím pádem k lepším terapeutickým výsledkům. Nelze zcela opomenout důraz na edukaci na poli LUTS jak mezi pacienty, tak mezi odbornou veřejností.

Dochází-li k ovlivnění kvality života projevy LUTS, ať již z důvodu přítomnosti klinické BPH, či OAB vyhledá většina pacientů lékařskou péči a očekává pozitivní ovlivnění mikčních symptomů nějakou z forem léčby. Možnosti léčby jsou v zásadě trojí: sledování a režimová patření, medikamentózní léčba a v neposlední řadě léčba chirurgická (nejlépe miniinvasivní léčba) (12). Hlavními účely terapie je snížení rizika progresu onemocnění, rychlá a dlouhodobá pomoc od obtěžujících symptomů s minimální léčebnou morbiditou. Správná léčba u rizikové skupiny s LUTS, nejčastěji na podkladě BPH, může prodloužit čas do progresu a hlavně zabránit vzniku komplikací (12, 13). Mezi nejvíce užívanou modalitu léčby LUTS patří farmakoterapie (14, 15).

A. Farmakoterapie

Díky pokroku na poli farmakologické léčby, vedlo zavedení α_1 adrenergních antagonistů (α_1 ARA), inhibitorů 5 α reduktázy (5 α IR) a antimuskarinových preparátů ke změně poměru mezi konzervativně a chirurgicky léčenými pacienty ve prospěch farmakologické léčby (16). V současné době jsou zmíněné lékové skupiny používány jak v monoterapii tak i v kombinacích mezi sebou.

V posledních letech se čím dál tím častěji objevují v písemnictví studie hodnotící kombinaci α_1 ARA a preparátů s antimuskarinovým účinkem. Tyto studie popisují statisticky významný benefit na QoL v souvislosti se snížením frekvence močení, iritačních symptomů, což se projevuje i poklesem v celkovém IPSS skóre.

V textu jsou uvedena také data týkající se možného užití inhibitorů fosfodiesterázy typu 5 (PDE5I) a botulotoxinu.

A1. α_1 adrenergní antagonisté (α_1 sympatolitika, α_1 ARA)

α_1 ARA jsou léčbou první volby u pacientů s projevy LUTS, především na podkladě BPH. Mezi dostupné látky patří: alfuzosin, doxazosin, terazosin a tamsulosin. Použití α_1 ARA je založeno na zjištění, že obstrukční symptomy jsou částečně založeny na α_1 adrenergně zprostředkované kontrakci hladké svaloviny v oblasti prostatické uretry a hrdla močového měchýře, což vede následně ke vzniku výtokové obstrukce (18, 19). Funkcí α_1 ARA je snížení tonusu hladké svaloviny s následným zlepšením proudu moče. Bohužel α_1 ARA mohou vést k postižení periferních cév, což vede ke vzniku posturální hypotenze, závratí bolesti hlavy, kongesce nosní sliznice a retrográdní ejakulaci (17).

Historicky starší α_1 ARA (terazosin a doxazosin) mají větší míru vedlejších negativních účinků na periferní cévní systém, kde způsobují vazodilataci. Je to i proto, že primárně byly vyvinuty pro léčbu hypertenze. Tyto účinné látky vyžadují titraci úvodní dávky tak, aby byly minimalizovány tyto vedlejší negativní účinky. Tamsulosin a alfuzosin patří mezi uroselektivní alfalytika a tudíž nevyžadují titraci dávky. α_1 ARA mají rozdílný efekt na ejakulaci. Tamsulosin je spojený se zvýšenou incidencí dysfunkční ejakulace (DEJ) na rozdíl od ostatních. V jedné velké multicentrické, randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii byla četnost DEJ v závislosti na dávce (0,4 a 0,8 mg 8,4 % resp. 18,1 %). Žádný z účastníků této studie však pro tento vedlejší negativní účinek nepřerušil léčbu (20). Na rozdíl od tamsulosinu není podání alfuzosinu spojeno s DEJ a v nedávné době publikované studie poukazují na další snížení DEJ při aplikaci 10 mg alfuzosinu v retardované formě (21).

AUA a její doporučení konstatují na základě rozsáhlých metaanalýz, že α_1 ARA jsou spojeny s klinickým benefitem v léčbě výtokové obstrukce a hyperaktivity detruzoru v souvislosti s BPH. Tyto účinné látky zlepšují projevy BPH a pozitivně ovlivňují symptomy BPH a v průměru snižují symptomové skóre AUS – SI o 4 až 6 bodů.

Klinická data týkající se α_1 ARA, opravňují tyto léky pro použití k léčbě BPH v monoterapii pro jejich dobrý efekt a tolerabilitu (22, 23, 24, 25).

Další rozsáhlejší zaslepená studie čítající 337 pacientů, hodnotila vliv doxazosinu na léčbu symptomů BPH (23). I zde bylo prokázáno signifikantní zvýšení maximálního průtoku moče a pozitivní ovlivnění symptomového skóre. Doxazosin patří mezi dobře tolerované léky a v této studii přerušilo léčbu kvůli vedlejším negativním účinkům 10% pacientů léčených doxazosinem a 4% pacientů na placebo. Bezpečnost a účinnost alfuzosinu (10 nebo 15 mg denně) bez úvodní titrace dávky byla hodnocena v extenzivní dvojité slepé, placebem kontrolované extenzivní studii zahrnující 536 pacientů (24). I zde byl prokázán pozitivní efekt alfuzosinu. V rámci IPSS došlo k poklesu o 3,6 bodu symptomového skóre ve skupině pacientů léčených aktivní látkou verus 1,6 ve skupině pacientů s placebem. Výskyt ortostatické hypotenze byl zcela identický s placebem a taktéž nebyly potvrzeny poruchy ejakulace. Závěrem autoři konstatují, že dávka 10 mg alfuzosinu denně bez iniciační titrace je efektní léčbou BPH.

A2. inhibitory 5 α reduktázy (5 α IR)

5 α reduktáza je zodpovědná za přeměnu testosteronu do jeho aktivní formy dihydroxytestosteronu. Fyziologické hladiny dihydroxytestosteronu působí na epiteliální komponentu prostatické žlázy a vedou k jejímu růstu (26). Je logické, že snížení hladiny dihydroxytestosteronu vede k regresi velikosti prostaty v časovém horizontu několika měsíců. Zmenšení velikosti prostaty ovlivňuje pozitivně symptomy LUTS a snižuje četnost komplikací BPH. Pacienti s velkými prostatami profitují výrazněji z léčby 5 α IR ve srovnání s pacienty s malými prostatami.

Současná medicína zná dva nejvýznamnější inhibitory enzymu 5 α reduktázy.

Finasterid patří mezi nejvíce studované 5 α IR a je prokázáno, že výrazně snižuje riziko akutní retence moči a nutnost chirurgické intervence.

Ve studii „PROSCAR WORD WIDE EFFICACY and SAFETY STUDY“ byli pacienti randomizováni do dvouleté studie. Závěrem sledování je benefit jak v symptomovém skóre, tak ve zvětšení maximálního průtoku moče a snížení objemu prostaty (27). Výše uvedená studie byla prodloužena o další čtyři roky ve dvojité slepé placebem kontrolované studii, kdy pacienti užívali 5 mg finasteridu denně. Ve skupině pacientů s aktivní látkou a prostatami většími než 55 ml, bylo signifikantně nižší riziko retence moči než u pacientů léčených placebem (28). Výše uvede-

né závěry podporují i dvě roční, randomizované dvojité slepé, placebem kontrolované studie, provedené na pacientech s užitím finasteridu. I zde došlo ke zlepšení symptomového skóre a zvýšení průtoku moče (26, 29). Provedené metaanalýzy konstatují menší účinnost 5 α IR u mužů s menšími prostatami (30).

Druhým z 5 α IR je dutasterid. I tento inhibitor vykazuje snížení rizika akutní retence moči a nutnosti chirurgické intervence. Obvyklá dávka je 0,5 mg denně (31).

Nejčastějšími vedlejšími účinky 5 α IR jsou poruchy ejakulace, snížení libida, impotence a gynekomastie.

A3. Léky tlumící detruzorovou hyperaktivitu

A3.1 Parasympatolytika (antimuskarinika)

Základ užití léků s antimuskarinovým účinkem v léčbě LUTS je založen na faktu, že projevy LUTS v sobě obsahují symptomy hyperaktivního močového měchýře, jako jsou frekventní mikce, urgencye a inkontinence. Tyto symptomy patří mezi nejvíce zatěžující a ovlivňující kvalitu života pacientů s BPH či OAB, či kombinací obou klinických jednotek. Kontrakce svaloviny močového měchýře je zprostředkována účinkem acetylcholinu na muskarinových receptorech s následnou kontrakcí hladké svaloviny. Mezi nejčastější preparáty ze skupiny antimuskarinik patří: tolterodin, fesoterodin, solifenacin, flavoxate, propiverin a oxybutinin. V minulosti byla léčba těmito preparáty určena výhradně ženám. V současné době se čím dál tím častěji objevují v léčbě pacientů s BPH s projevy OAB (32).

Oxybutinin

Oxybutinin hydrochloride je středně účinný antimuskarinový přípravek se zřetelnou myorelaxační aktivitou spolu s lokálně anestetickým účinkem. Nejčastější cestou užití je perorální (33). Nejčastější vedlejší negativní účinek (VNÚ), sucho v ústech je výrazně méně vyjádřen u formy s prodlouženým uvolňováním (XL) na rozdíl od IR formy (34). Transdermální aplikace oxybutininu je výhodná výrazně menším výskytem VNÚ, ale k dispozici je v současnosti jen v léčbě neurologických pacientů. Intravezikální aplikace prodlužuje a potencuje systémový efekt oxybutininu (35). Poslední cestou podání oxybutininu je interrektální podání, ale data o léčebném efektu jsou limitována (36).

Propiverin

Propiverine hydrochloride je derivát kyseliny benzoové s muskulotropní aktivitou (antago-

nista kalcia) spolu s antimuskarinovým efektem. Má prověřenou efektivitu při bezpečném profilu (37).

Trospium

Trospium je kvarterní derivát čpavku s především antimuskarinovým efektem, který byl ověřen v rámci meta-analýz (38). Neproniká hematoencefalickou bariérou a tudíž nemá efekt na CNS.

Tolterodine

Tolterodin je kompetitivní antagonist muskarinových receptorů s lepší snášenlivostí a srovnatelným efektem jako oxybutinin (39). Jedna z nejrozsáhlejších multicentrických studií s 1 529 pacienty, hodnotila účinek retardované formy tolterodinu s normálním tolterodinem a placebem. Ve skupině s účinnou látkou došlo k pozitivnímu ovlivnění urgencí a urgentní inkontinence, přičemž 24hodinová retardovaná forma vykazovala lepší účinnost. Nejčastějšími vedlejšími účinky byl pocit sucha v ústech, ale četnost předčasného ukončení studie z tohoto důvodu byla stejná i ve skupině pacientů léčených placebem (67).

Propantheline

Propantheline bromid je klasický perorální antimuskarinový léčebný přípravek. Bohužel nejsou v současnosti k dispozici relevantní placebem kontrolované studie.

Oxyphencyclimine

Oxyphencyclimine je relativně levný antimuskarinový přípravek primárně určený k léčbě peptického vředu. Z tohoto důvodu je hojně používán v rozvojových zemích jako relaxační prostředek u pacientů s míšním poraněním (40).

Solifenacine

Solifenacine patří mezi jednu z nejmodernějších účinných látek ze skupiny antimuskarinik. Cardozo a kol. (41) hodnotí skupinu 911 pacientů užívajících 5 nebo 10 mg solifenacinu se skupinou s placebem. I zde dochází ke snížení urgencí a četností nočního močení. Pocit sucha v ústech byl zaznamenán u 7,7% pacientů s dávkou 5 mg denně a 23% užívajících 10 mg denně. Závěrem této studie je konstatováno, že 5 mg solifenacinu denně signifikantně zlepšuje symptomy OAB s minimální mírou vedlejších negativních účinků.

Darifenacin

Darifenacine patří vývojově blízko k solifenacinu a je používán v léčbě OAB. Nebyl však

u něj prokázán výraznější efekt u neurogenní detruzorové hyperaktivity.

Fesoterodin

Je nové antimuskarinikum, které funkčně účinkuje jako proléčivum. Velice rychle a extenzivně se v těle hydrolyzuje všudy přítomnými nespecifickými esterázami na 5-hydroxymetyltolterodin (5-HMT), což je aktivní metabolit, zodpovědný za veškerý antimuskarinový efekt. Díky této přeměně obchází fesoterodin systém jaterního enzymatického systému p-450 a tím pádem dosahuje vyrovnanějších hladin než tolterodin.

Flavoxate

Flavoxate hydrochlorid má přímou inhibiční aktivitu na hladkou svalovinu v in vitro modelech. Většina randomizovaných, placebem kontrolovaných studií neprokázala klinický efekt a tudíž tato látka není doporučena ICI v léčbě OAB (12).

Tricyklická antidepresiva

Do této skupiny patří nejčastěji používaný imipramine hydrochloride, který působí jak na zlepšení jímací funkce měchýře ve smyslu zvýšení objemu moče, tak snižuje kontraktilitu močového měchýře a v neposlední řadě zvyšuje výtokovou rezistenci. Bohužel do dnes nejsou k dispozici kontrolované klinické studie hodnotící tricyklická antidepresiva (42).

A3.2 Léky blokuji nervy inervující detruzor

Vaniloidy

Vaniloidy resp. capsaicin a resiniferatoxin aktivují nociceptivní sensorická nervová vlákna zkrze iontový kanál známý jako receptor vaniloidu podtyp 1 (VR1). Aktivace receptoru VR1 vede ke vzniku selektivních vzruchů s následnou desenzitizací C-vláken. Capsaicinem indukovaná desenzitizace je definována jako dlouho trvající reverzibilní suprese sensorické neuronové aktivity (43). Resiniferatoxin (RTX) je zhruba 1 000x účinnější než capsaicin. Mechanismus účinku je identický s capsaicinem, tj. vede k desenzitizaci (44). Díky tomu, že RTX nezpůsobuje neuronovou excitaci tak jako capsaicin, je léčba touto účinnou látkou pro pacienta komfortnější. Další výhodou RTX ve srovnání s capsaicinem je menší míra závažných vedlejších negativních účinků (45, 46).

Botulotoxin

Botulotoxin A (BTX) v poslední době zaujímá významné místo v léčbě LUTS a OAB. V součas-

né době je diskutována určitá invazivita aplikace BTX, avšak jeho role jako pomocné léčby k ostatním konzervativním technikám je zcela jasná. Mechanismus působení toxinu je inhibice uvolnění acetylcholinu na presynaptických cholinergních zakončeních (47). Výše uvedený mechanismus účinku vede ke snížení svalové kontraktivity a ke vzniku svalové atrofie v místě vpichu, avšak tento efekt nebyl pozorován na hladké svalovině (48). Chemická denervace je reverzibilním procesem trvajícím přibližně 3 až 6 měsíců. BTX je indikován v léčbě detruzorové aktivity (48) a sfingterické hyperaktivity (49, 50). Mnoho studií popisuje opakovanou aplikaci BTX a v zásadě všechny závěry konstatují dobrý léčebný efekt a bezpečný profil BTX (51). Nutno na tomto místě zmínit, že po aplikaci BTX do oblasti sfinkteru nebo detruzoru se může objevit přechodná všeobecná svalová slabost (52, 53). Tento ne příliš častý negativní účinek však nesnižuje klinický význam aplikace Botulotoxinu A. Botulotoxin B nevykazuje dostatečný klinický efekt (54).

A4. Inhibitory 5-fosfodiesterázy (iPDE5)

LUTS a sexuální dysfunkce mají vysokou prevalenci u mužů vyššího věku a společně mají výrazný vliv na všeobecnou kvalitu života. Mužská sexuální dysfunkce se může manifestovat ve formě sexuální hypoaktivity, poruchy ejakulace, erektilní dysfunkce či kombinace výše uvedených. Jak již bylo řečeno v úvodu, LUTS je nezávislým rizikovým faktorem, který v případě přítomnosti dalších rizik, jako např. diabetes, hypertenze či ICHS, se stává signifikantním prediktorem vzniku erektilní dysfunkce (55). Současná léčba LUTS postihuje přímo i nepřímo sexuální funkce. Užití iPDE5 v léčbě erektilní dysfunkce pozitivně ovlivňuje LUTS a zlepšuje projevy BPH. Byly publikovány čtyři randomizované studie, zabývající se vztahem iPDE5 a LUTS s použitím účinných látek sildenafilu, vardenafilu a tadalafilu. Studie hodnotící sildenafil probíhala po dobu 12 týdnů a bylo v ní zahrnuto 369 mužů starších 45 let, jejichž mezinárodní index erektilní dysfunkce (IIEF) byl menší jak 26 a IPSS skóre větší než 11. Skupina 189 mužů užívajících sildenafil vykazovala signifikantní zlepšení IPSS skóre oproti skupině mužů s placebem (-6,3 versus -1,93) (56). Studie s vardenafilem na 222 mužích s identickými vstupními kritérii trvala osm týdnů a pacienti užívali dvakrát denně dávku 10 mg vardenafilu resp. placebo. I zde došlo k poklesu IPSS skóre o 2,2 bodu a pacienti užívající aktivní látku hodnotili kvalitu svého života jako výrazně lepší a taktéž došlo ke zlepšení iritačních i ob-

strukčních symptomů (57). Výše uvedené studie souhlasně poukazují na pozitivní efekt iPDE5 na LUTS, byť do budoucna je potřeba dalších studií, které tyto závěry potvrdí.

A5. Kombinovaná léčba α_1 ARA a 5 α IR

Kombinace různých farmakologických skupin v léčbě LUTS na podkladě BPH umožňuje pacientovi profitovat z výhod dané skupiny, což potencuje výsledný efekt léčby. Doporučení AUA v současnosti doporučuje kombinace α_1 ARA s 5 α IR u pacientů se středními až závažnými symptomy a výrazně zvětšenou prostatou (58). Dřívější krátkodobé studie s kombinovanou terapií α_1 ARA a 5 α IR nepotvrzovaly klinickou výhodu této léčby (59).

Studie SMART (Symptom Management after Reducing Therapy) zkoumala efekt kombinované léčby tamsulosinem s dutasteridem s následným vynecháním tamsulosinu v léčbě BPH. Obě skupiny účinných látek se výrazně lišily v nástupu účinku. Zatímco α_1 ARA působí de facto ihned, účinek 5 α IR se projevuje až v časovém horizontu několika měsíců. α_1 ARA výrazněji ovlivňují symptomy LUTS, zatímco 5 α IR zmenšují velikost prostaty a snižují riziko komplikací (59). Ve studii SMART s 327 pacienty užívali pacienti kombinaci 0,4 mg tamsulosinu denně a 0,5 mg dutasteridu po dobu 24 týdnů. Po této době byl vysazen tamsulosin a pacienti užívali po zbylých 12 týdnů buď monoterapii dutasteridem či placebo (60). Závěr SMART studie je takový, že po iniciační kombinaci α_1 ARA s 5 α IR je možno alfalytika z léčby vysadit avšak pacienti s výraznými mikčními potížemi by měli zůstat dlouhodobě na kombinované léčbě. Negativem SMART studie byla relativně krátká doba jejího trvání, protože podle posledních dat by kombinovaná léčba k dosažení plného klinického efektu měla trvat dva až tři roky.

PREDICT studie (PROspective European Doxazosin and Combination Therapy) byla jednorozčí, randomizovaná, dvojité slepá, placebem kontrolovaná studie, hodnotící doxazosin (1–8 mg denně), finasterid 5 mg denně a jejich kombinaci na skupině 1 095 mužů. Primárně byly sledovány změny v IPSS skóre a ovlivnění maximálního průtoku moče. Pacienti užívající doxazosin či jeho kombinaci s finasteridem měli výrazně lepší výsledky ve sledovaných parametrech v porovnání se skupinou pacientů léčených pouze finasteridem či placebem. Skupina pacientů s finasteridem či placebem se nelišila ve změně maximálního průtoku moče (61).

V současnosti publikovaná data tzv. CombAT studie (The COmbination of Avodard and

Tamsulosin study) (62). Jedná se opět o randomizovanou, placebem kontrolovanou skupinu hodnotící efekt tamsulosinu a dutasteridu jak monoterapii, tak v kombinaci. Svým rozsahem patří mezi jednu z největších, protože zahrnuje 4844 mužů a předpokládaná doba průběhu studie jsou čtyři roky. Po prvních dvou letech byly publikovány průběžné výsledky. K největšímu snížení IPSS skóre a navýšení průtoku moče došlo u kombinované terapie. Procento vedlejších negativních účinků bylo o 5 % vyšší u kombinované léčby ve srovnání s monoterapií.

A6. Kombinovaná léčba α_1 ARA s antimuskarinovými preparáty

V poslední době je velice populární studium kombinované léčby LUTS pomocí α_1 ARA v kombinaci s antimuskariniky. Jak již bylo řečeno, opět se zde využívá výhod obou lékových skupin (63). Antimuskarinika ovlivňují primárně hyperaktivitu svaloviny močového měchýře a působí preventivně proti nekontrolovaným kontrakcím močového měchýře. Hyperaktivita detruzoru se vyskytuje u 40–70 % pacientů, trpících výtokovou obstrukcí močového měchýře (64). Toto je logický podklad pro kombinovanou léčbu α_1 ARA s antimuskariniky (65). Adhanasopoulos a kol. provedl studii na 50 mužích s urodynamic-ky ověřenou obstrukcí močových cest a projevy OAB a hodnotil kombinaci tamsulosinu a tolterodinu. Pacienti byli iniciálně léčeni po dobu jednoho týdne 0,4 mg tamsulosinu a následně randomizováni do dvou větví: tamsulosin v monoterapii nebo v kombinaci s 2 mg tolterodinu. Hodnocení bylo provedeno po třech měsících léčby. Bylo prokázáno statisticky významné zlepšení kvality života pouze ve skupině s kombinovanou léčbou. Byly potvrzeny signifikantní rozdíly v obou skupinách s ohledem na maximální průtok a vzhledem k objemu močového měchýře do prvního pocitu na močení. K významnému snížení detruzorového tlaku a snížení nekontrolovaných kontrakcí došlo pouze ve skupině s kombinací tamsulosin a tolterodin (65).

Kaplan a kolektiv publikoval závěry studie, která hodnotila efekt a bezpečnost léčby tolterodinem a tamsulosinem jak v monoterapiích, tak v kombinaci. 879 mužů bylo rozděleno do čtyř větví: placebo, tolterodine ER (4 mg denně), tamsulosin (0,4 mg denně) nebo kombinace (66). Po 12 týdnech léčby byl zaznamenán lepší profit z léčby u kombinované terapie ve srovnání s placebem. Kombinovaná léčba byla taktéž efektivnější než monoterapie tolterodinem, avšak při srovnání s tamsulosinem nebyly zaznamenány statisticky signifikantní rozdíly. Efekt

léčby na projevy OAB byl stanoven na základě dat z mikčních deníků. Kombinovaná léčba signifikantně snižuje počet denních mikcí i stupně urgencye ve srovnání s placebem. Pacienti užívající kombinaci či tolterodin samotný vykazovali i výrazné snížení epizod inkontinence v rámci urgencí.

Závěr

Současná dostupná data poukazují na významnou roli kombinované léčby LUTS z důvodu BPH. Publikovaná data hodnotící kombinaci α_1 ARA s 5 α IR upřednostňují právě tuto kombinaci oproti monoterapii z důvodu prevence progresu a komplikací BPH a to především u mužů s většími prostatami, výraznějšími symptomy a výraznější hladinou PSA. Další kombinace α_1 ARA s antimuskarinovými preparáty se jeví jako vhodná v léčbě LUTS spojené s BPH. Zatím se jeví, že incidence nejvíce obávaného vedlejšího negativního účinku použití antimuskarinových preparátů – akutní močové retence – je minimální. Důležité je ale vědět, že provedené studie byly na vysoce selektované skupině pacientů a do budoucna bude nutné další provedení klinických studií zaměřených na bezpečnost léčby. Kombinace α_1 ARA s antimuskariniky je bezpochyby vhodná u pacientů s projevy OAB na podkladě BPH bez projevů močové retence, kteří nejvíce zlepšení při užití tradiční léčby. V současné době prováděné studie poukazují na významnou spojitost mezi LUTS a sexuální funkcí. Je pravděpodobné, že v budoucnu si získají iPDE5 svoji významnou roli i v léčbě LUTS na podkladě BPH.

Tato práce byla podpořena výzkumným záměrem MSM 0021620819 náhrada a podpora funkce některých životně důležitých orgánů.

Literatura

1. Chapple CR, Sein AJ, Abrams P. Lower urinary tract symptoms revise: a broader clinical perspective. *Eur Urol* 2008; 54: 563–569.
2. Abrams P. New words for old: lower urinary tract symptoms for "prostatism". *BMJ* 1994; 308: 929–930.
3. Abrams P, Blavais JG, Stanton SL. Standardization of terminology of lower urinary tract function. *Neurourol Urodyn* 1988; 7: 403–427.
4. Abrams P, Cardozo L, Fall M. The standardization of terminology in lower urinary tract function: report from the Standardization Sub-committee on the International Continence Society. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 116–126.
5. Milsom I, Abrams P, Cardozo L. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 2001; 87: 760–766.
6. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol* 2003; 20: 327–336.

7. Temml C, Heidler S, Ponholzer A, Madersbacher S. Prevalence of the overactive bladder syndrome by applying the International Continence Society definition. *Eur Urol* 2005; 48: 622–627.
8. Irwin D, Milsom I, Hunskaar S. Population based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: result of EPIC study. *Eur Urol* 2006; 50: 1306–1315.
9. Turner-Warwick R, Whiteside CG, Worth PH, Milčou EJ, Bares CP. A urodynamic view of the clinical problems associated with bladder – neck dysfunction and its treatment by endoscopic incision and trans – trigonal posterior prostatectomy. *Br J Urol* 1973; 45: 44–59.
10. Norman RW, Nickel JC, Fish D, Pickett SN. Prostate related symptoms in Canadian men 50 years older: prevalence and relationship among symptoms. *Br J Urol* 1994; 74: 542–550.
11. Dallosso HM, Matthews RJ, McGrother CW. Leicestershire MRC Incontinence Study Group. The association of diet and other lifestyle factors with onset of overactive bladder. A longitudinal study in men. *Public Health Nutr* 2004; 7: 885–891.
12. de la Rosette J, Alivizatos G, Madersbacher S. European Association of Urology guidelines on benign prostatic hyperplasia. <http://www.uroweb.org/fileadmin/txeuguidelines/BPH.pdf>
13. Chapple CR. The total approach in lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH) management. Introduction and conclusion. *Eur Urol Suppl* 2003; 2(7): 1–5.
14. Farmer R, Hutchinson A, Chapple C. Comparison of the treatment regimen of new and existing LUTS/BPH patients in 6 European countries. *Eur Urol Suppl* 2004; 3(2): 60.
15. Harkaway RC, Issa MM. Medical and minimally invasive therapies for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006; 9: 204–214.
16. Sung JC, Cuttis LH, Schulman KA, Albala DM. Geographic variations in the use of medical and surgical therapies for benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2006; 175: 1023–1027.
17. Gallegos PJ, Frazee LA. Anticholinergic therapy for lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 356–365.
18. Caine M, Raz S, Zeigler M. Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck. *Brit J Urol* 1975; 47: 193.
19. Marshall I, Burt RP, Chapple R. Noradrenaline contractions of human prostate mediated by alpha 1-A (alpha 1c-) adreno-receptor subtype. *Br J Pharmacol* 1995; 115: 781.
20. Tamsulosin [package insert], Boehringer Ingelheim: Ridgefield, Conn, 2002.
21. Van Moorselaar RJ, Hartung R, Emberton M, Harving N, Mazkin H, Elhilali M. Alfuzosin 10 mg once daily improves sexual function in man with lower urinary tract symptoms and concomitant sexual dysfunction. *BJU Int* 2005; 95: 603–608.
22. Elhilali MM, Ramsey EW, Barkin J, Casey RW, Boake RC, Beland G. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1996; 47: 335–342.
23. Roehrborn CG, Siegel RL. Safety and efficacy of doxazosin in benign prostatic hyperplasia: a pooled analysis of three double-blind, placebo-controlled studies. *Urology* 1996; 48: 400–415.
24. Roehrborn CG, for the ALFUS Study Group. Efficacy and safety of once-daily alfuzosin in the treatment of lower urinary tract symptoms and clinical benign prostatic hyperplasia; a randomized, placebo-controlled trial. *Urology* 2001; 58: 953–959.
25. Lepor H, for the Tamsulosin Investigator Group. Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1998; 51: 892–900.
26. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, Imperato-McGinley J, Walsh PC, McConnell JD. The effect of finasteride in

men with benign prostatic hyperplasia. *New Engl Med* 1992; 327: 1185–1191.

27. Marberger MJ, for the PROWESS Study Group. Long-term effects of finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia: A double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Urology* 1998; 51: 677–686.

28. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, Andriole G, Lieber M, Holtgrewe HL. For the Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1998; 338: 557–563.

29. The Finasteride Study Group. Finasteride (MK-906) in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1993; 22: 291–299.

30. Boyle P, Gould AL, Roehrborn CG. Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials. *Urology* 1996; 48: 398–405.

31. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G. for the ARIA3001, ARIA3002, and ARIA3003 Study Investigator. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002; 60: 434–441.

32. Blake-James BT, Rashidian A, Ikeda Y, Emberton M. The role of anticholinergics in men with lower urinary tract symptom suggestive of benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2006; 99: 85–96.

33. Madersbacher H, Wyndaele JJ, Igawa Y, Chancellor M, Chartier-Kastler E, Kovindha A. Conservative management in neuropathic urinary incontinence. In: Abrahams P, Cardozo L, Kenzo S, Sein A. editors. *Incontinence. Health publication* 2002; 10: 697–754.

34. O'Leary M, Ericsson JR, Smith CP, McDermott C, Horton J, Chancellor MB. Effect of controlled-release oxybutynin bladder function in spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2003; 26: 159–162.

35. Lethoranta K, Tainio H, Lukari-Lax E, Hakonen T, Tame-la TN. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of intravesical formulation of oxybutynin in patients with detrusor hyperactivity. *Scand J Urol Nephrol* 2002; 36: 18–24.

36. Radziszewski P, Borkowski A. Therapeutic effects of intrarectal administration of oxybutynin. *Wiad Lek* 2002; 55: 691–698.

37. Madersbacher H, Murtz G. Efficacy, tolerability and safety profile of propiverine in the treatment of the overactive bladder (non-neurologic and neurologic) *World J Urol* 2001; 19: 324–335.

38. Frohlich G, Bulitta M, Strosser W. Trosipium chloride in patients with detrusor overactivity: meta-analysis of placebo controlled, randomized, double blind, multi-center clinical trials on the efficacy and safety of 20mg trosipium chloride twice daily. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002; 40: 295–303.

39. Horstmann M, Schaefer T, Aguilar Y, Stenzl A, Sievert KD. Neurogenic bladder treatment by doubling the recommended antimuscarinic dosage. *Neurourology* 2006; 25: 441–445.

40. Kitisomprayoonkul W, Kovindha A. The efficacy of oxyphenyclimine hydrochloride in treatment of urinary incontinence in spinal cord injured patients with detrusor sphincter dyssynergia. *J Thai Rehabil* 2000; 10: 23–26.

41. Cardozo L, Lisec M, Miliard R, Van Vierssen Trip O, Kuzmin I, Drogendijk TE. Randomized, double-blind placebo controlled trial of the once daily antimuscarinic agent solifenacin succinate in patients with overactive bladder. *J Urol* 2004; 172: 1919–1924.

42. Anderson KE. Current concepts in treatment of disorders of micturition. *Drugs* 1988; 35: 477–494.

43. Chancellor MB, de Groat WC. Intravesical capsaicin and resiniferatoxin therapy: spicing up the ways to treat the overactive bladder. *J Urol* 1999; 162: 3–11.

44. Kim JH, Rival DA, Shenot PJ, Green B, Kennelly M, Ericsson JR, et al. Chancellor MB Intravesical resiniferatoxin for refractory detrusor hyperreflexia: a multicenter, blinded, randomized, placebo-controlled trial. *J Spinal Cord Med* 2003; 26: 359–363.

45. de Seze M, Gallien P, Denys P, Labat JJ, Serment G, Grise P, et al. Intravesical glucidic capsaicin versus glucidic solvent in neurogenic detrusor overactivity: a double blind controlled randomized study. *Neurourology* 2006; 25: 752–757.

46. Apostolidis A, Dasgupta P, Fowler CJ. Proposed mechanism for the efficacy of injected botulinum toxin in the treatment of human detrusor overactivity. *Eur Urol* 2006; 49: 644–650.

47. Haferkamp A, Schurch B, Reitz A, Kregel U, Grosse J, Kramer G, et al. Lack of ultrastructural detrusor changes following endoscopic injection of botulinum toxin type A in overactive neurogenic bladder. *Eur Urol* 2004; 46: 784–791.

48. Reitz A, Stohrer M, Kramer G, et al. European experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurologic detrusor overactivity. *Eur Urol* 2004; 45: 510–515.

49. Kuo Hc. Effect of botulinum toxin in the treatment of voiding dysfunction due to detrusor underactivity. *Urology* 2003; 61: 550–554.

50. de Seze M, Petit H, Gallien P, et al. Botulinum A toxin and detrusor sphincter dyssynergia: a double-blind lidocaine-controlled study in 13 patients with spinal cord disease. *Eur Urol* 2002; 42: 56–62.

51. Schurch B. Botulinum toxin for the management of bladder dysfunction. *Drugs* 2006; 66: 1301–1318.

52. Dykstra DD, Sidi AA. Treatment of detrusor-sphincter dyssynergia with botulinum A toxin: a double-blind study. *Arch Phys Med Rehabil* 1990; 71: 24–26.

53. Wyndaele JJ, Van Dromme SA. Muscular weakness as side effect of botulinum toxin injection for neurologic detrusor overactivity. *Spinal Cord* 2002; 40: 599–600.

54. Hirst GR, Watkins AJ, Guerrero K, Wareham K, Emery SJ, Jones DR, et al. Botulinum toxin B is not an effective treatment of refractory overactive bladder. *Urology* 2007; 69: 69–73.

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

56. McVary KT, Monnig W, Camps Jr JL, Young JM, Tseng LJ, van den Ende G. Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind trial. *J Urol* 2007; 177: 1071–1077.

57. Stief CG, Porst H, Neuser D, Beneke M, Ulbrich E. A randomized placebo controlled study to assess the efficacy of twice daily Vardenafil in the treatment of LUTS secondary to BPH. *Eur Urol* 2008; 53: 1236–1244.

58. American Urological Association. Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). www.auanet.org/guidelines/bph.cfm (updated 2006).

59. McVary KT. A review of combination therapy in patients with benign prostatic hyperplasia. *Clin Ther* 2007; 29: 387–398.

60. Barkin J, Guimaraes M, Jacobi G, Pushkar D, Taylor S, van Vierssen Trip OB. Alpha-blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual alpha-reductase inhibitor dutasteride. *Eur Urol* 2003; 44: 461–466.

61. Kirby RS, Roehrborn C, Boyle P, Bartsch G, Jardin A, Carey MM, for the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy Study Investigators. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. *Urology* 2003; 61: 119–126.

62. Roehrborn CG, Siami P, Barkin, Damiao R, Major Walkar K, Morrill B, for the Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) Study Group. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol* 2008; 179: 616–621.

63. Gallegos PJ, Frazee LA. Anticholinergic therapy for lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 356–365.

64. Kaplan SA, Walmsley K, Te AE, Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005; 174: 2273–2276.

65. Athanasopoulos A, Gyftopoulos K, Giannitsas K, Fistis J, Perimenis P, Barbalias G. Combination treatment with an alpha-blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized controlled trial. *J Urol* 2003; 58: 2253–2256.

66. Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, Carlsson N, Barendam T, Guam Z. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 2319–2328.

67. Van Kerrebroeck P, Kreder K, Jonas U, Zinner N, Wein A, for the Tolterodine Study Group. Tolterodine once-daily: superior efficacy and tolerability in the treatment of overactive bladder. *Urology* 2001; 57: 414–421.

MUDr. Jiří Klečka, Ph.D.

Urologická klinika FN a LF UK v Plzni
E. Beneše 13, 305 99 Plzeň
kleckaj@fnplzen.cz

