

Terapie non-neurogenických poruch mikce u mužů

MUDr. Květoslav Novák, FEBU

Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Terapie non-neurogenických poruch mikce u mužů je zaměřená na symptomy dolních močových cest. Jejich prevalence narůstá s věkem a týkají se zejména mužů s benigní hyperplazií prostaty a hyperaktivním močovým měchýřem. Nejčastěji používanými skupinami léků jsou α -blokátory, inhibitory 5 α -reduktázy a antimuskarinika. Kombinovaná léčba má zvláštní indikace, které jsou v přehledu vysvětleny.

Klíčová slova: symptomy dolních močových cest, benigní hyperplazie prostaty, hyperaktivní močový měchýř.

Treatment of non-neurogenic voiding dysfunction in men

Treatment of non-neurogenic voiding dysfunction in men is focused on lower urinary tract symptoms. Their prevalence increases with age concernig men with bening prostatic hyperplasia and overactive bladder. The most frequently used drug-groups are α -blockers, 5 α -reductase inhibitors and antimuscarinics. Combined therapy have a special indications – are explained in overview.

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

Urol. praxi, 2011; 12(3): 147–151

Non-neurogenní poruchy mikce u mužů jsou projevem onemocnění, u kterých nejsme schopni prokázat patologický neurologický náález jako příčinu mikční dysfunkce. Může jít o mnoho urologických onemocnění různého původu – infekce močových cest a prostaty, obstrukci na podkladě benigní hyperplazie prostaty (BHP) nebo karcinomu prostaty, urolitiázu, strikturu uretry, nádor močového měchýře, pooperační stavy (prostaty, uretry), píštěle močových cest.

Tato onemocnění se mohou projevovat symptomy dolních močových cest (tj. LUTS – „lower urinary tract symptoms“). Jsou to: urgency – nucení na močení až únik moči, polakizurie – časté močení, nykturie – noční močení, slabý proud moči, zpoždění začátku močení – retardace mikce, močení na vícekrát, terminální dribling – únik malého množství moči po konci mikce aj. Tyto příznaky jsou přítomny samotné či v kombinaci. Závažným projevem pokročilého stavu může být až inkontinence moče.

U naprosté většiny pacientů – mužů vznikají tyto obtíže na podkladě subvezikální obstrukce (iritační a obstrukční příznaky), hyperaktivity močového měchýře (urgency, polakizurie, nykturie) nebo jejich kombinace. V této souvislosti je předmětem tohoto sdělení konzervativní léčba epidemiologicky nejvýznamnějších onemocnění, a to BHP a hyperaktivního močového měchýře (OAB – „overactive bladder“).

Epidemiologie

BHP má velkou prevalenci mezi staršími muži, 40 % v 5. dekadě a 90 % v 9. dekadě života (1). Ačkoli LUTS spojené s BHP nejsou většinou

život ohrožující, neléčené mají velký vliv na kvalitu života. Například nykturie (u 75 % mužů v 6. a 83 % v 7. dekadě) významně narušuje spánek, urgency a časté močení narušují pracovní činnost a sociální aktivity (2).

Prevalence OAB je v mužské i ženské populaci rovnocenná a udává se většinou mezi 8–20 %, nejčastěji 16 %. Stejně jako u BHP, tak i u OAB prevalence u mužů narůstá s věkem. Malmsten sledoval longitudinálně mužskou populaci ve věku 45–103 let a zjistil nárůst všech příznaků OAB z 15,6 % na 44,4 % (3). Největší nárůst je patrný v kategorii nad 65 let (4).

Diagnostika LUTS

LUTS/BHP má v průměru chronicky progresivní charakter, i když je těžké individuálně předpovědět vývoj onemocnění. Většina pacientů očekává od léčby úlevu od obtěžujících symptomů. Při diagnóze LUTS/BHP má pacient před sebou 15–20 let života a léčba by tomu měla být přizpůsobena. Hlavním úkolem léčby je tedy zlepšení obtěžujících symptomů a zabránění progresi onemocnění. Relativní důležitost těchto požadavků se může lišit podle nežádoucích účinků léčby, komorbidit a doprovodné medicíny a může tím být ovlivněn výběr léčby (5).

Zhodnocení tíže symptomů a stanovení symptomového skóre je důležitou částí vyšetření mužů s LUTS. Mezinárodní prostatické symptom skóre (IPSS – International Prostate Symptom Score) a hodnocení kvality života (QoL) jsou mezinárodním standardem. V IPSS sedm otázek vztažených k symptomům s číselným ohodnocením umožňuje kvantifikovat tíži LUTS na lehkou (0–7), střední (8–19) a těžkou (20–35) (tabulka 1).

Je to tedy nástroj ke kvantifikaci symptomů, nikoli k diagnostice BHP.

Základem diagnostiky je anamnéza, kde pacient udává subjektivní obtíže a symptomy. Důležité je i vyplnění mikční a pitné karty, kde se zaměřujeme na frekvenci mikce, eventuální inkontinenci, mikční objem. Sonografické vyšetření umožní kvantifikovat reziduální objem moči po mikci a stav horních močových cest. Vyšetření moče – chemické, sediment a kultivace – může odhalit příčinu obtíží (např. infekční). Při podezření na dysfunkci jímací nebo evakuační je individuálně indikováno urodynamické vyšetření (uroflowmetrie, plnicí cystometrie, profilometrie, tlakové-průtoková studie, videourodynamické vyšetření). U složitějších dysfunkcí je indikováno i zobrazovací vyšetření (uretrocystografie, cystografie, vylučovací urografie nebo CT).

Léčba LUTS

Léčba LUTS u mužů má široké rozmezí od pozorného sledování (WW – watchful waiting) až k intervenční léčbě. Kvantifikace symptomů má velký význam v určení tíže onemocnění, v rozhodování o léčbě, v předpovědi a monitorování její úspěšnosti. Při symptomatologii s žádným či minimálním vlivem na QoL je možná strategie WW. Naopak při obtěžujících LUTS refrakterních k medikamentózní léčbě a komplikacích typu opakované retence moče, opakované hematurie i přes léčbu inhibitory 5- α reduktázy (5 ARI), při renální insuficienci a/nebo cystolitiáze je indikována chirurgická léčba. Mezi WW a chirurgickým přístupem stojí nejčastěji používaná medikamentózní léčba i v kombinaci s minimálně invazivními přístupy (5, 6).

Tabulka 1. IPSS – Mezinárodní dotazník prostatických příznaků – zakroužkujte

	nikdy	asi v 1 z pěti případů	v méně než 1/2 případů	v 1/2 případů	většinou	téměř vždy
1. Míváte pocit nedokonalého vyprázdnění močového měchýře?	0	1	2	3	4	5
2. Močíte ve dne častěji než po dvou hodinách?	0	1	2	3	4	5
3. Močíte přerušovaně?	0	1	2	3	4	5
4. Míváte obtížný a opožděný začátek močení?	0	1	2	3	4	5
5. Míváte slabý proud moči?	0	1	2	3	4	5
6. Musíte tlačit při močení?	0	1	2	3	4	5
	ani jednou	jednou	dvakrát	třikrát	čtyřikrát	5x a víc
7. Kolikrát v noci chodíte močit?	0	1	2	3	4	5
Kdybyste měl v budoucnu stejné potíže s močením jako nyní, jak byste se cítil?						
výborně – 0 – dobře – převážně dobře – střídavě – převážně špatně – špatně – nesnesitelně – 6						

Klinická data ukazují, že obstrukce výtokové části močového měchýře (BOO – bladder outlet obstruction) může způsobit LUTS a zvětšení prostaty je možnou příčinou obstrukce, na druhou stranu opačný přírůstek (tj. LUTS mohou vždy být vysvětleny obstrukcí a zvětšením prostaty) neplatí vždy. Je to zřejmé v případech těžkých symptomů při malé prostatě, zatímco někteří pacienti s velkou prostatou mají minimální nebo střední symptomatologii. Zejména „jímací“ příznaky mohou perzistovat po úspěšné dezobstrukci a současné data ukazují, že léčebný efekt na obstrukci jen špatně koreluje s efektem na LUTS (5).

Konzervativní léčba zahrnuje pozorné sledování (watchful waiting) a medikamentózní terapii.

Mnoho pacientů s LUTS má jen mírné příznaky a nevyžadují medikamentózní nebo chirurgickou léčbu. Pro ty je vhodnou strategií **pozorné sledování (WW)**. Zahrnuje poučení, zpětné hodnocení, periodické monitorování a doporučení k úpravě životních návyků. Některé symptomy se též mohou zlepšit spontánně, jiné mohou zůstat stabilní mnoho let. Během 5 let dospěje k chirurgickému výkonu přibližně třetina pacientů, hlavní příčinou je nárůst tíže symptomů a postmikční rezidua. Mezi hlavní doporučení patří: redukce příjmu tekutin, úprava příjmu alkoholu a kofeinu, relaxační mikční technika a technika dvojitého močení, distrakční techniky ke kontrole iritačních příznaků, re-trénink močového měchýře – tj. zadržení mikce při senzoričké urgenci, a tím posílení možnosti zvýšení kapacity močového měchýře, revize medikace a úprava času příjmu léků, asistence při mikci v případě motorického nebo mentálního postižení a léčba obstrukce (1).

Medikamentózní léčba

1. α-blokátory (AB)

AB antagonistují efekt endogenně uvolňovaného noradrenalinu na buňky hladkého

svalu v prostatě, snižují jejich tonus, a tím stupňují výtokové obstrukce. Hlavní roli zde hrají přítomné α_{1A}-adrenoreceptory. AB mají ale malý efekt na urodynamicky definovanou výtokovou rezistenci a k léčbě vztažené zlepšení LUTS jen chabě koreluje se zlepšením obstrukce (7, 8). V tomto smyslu jsou pak diskutovány α₁-adrenoreceptory lokalizované mimo prostatu (močový měchýř, mícha) a jejich role v efektivitě AB. Stejně receptory nebo jejich subtypy v cévách, mimoprostatických hladkých svalových buňkách a centrálním nervovém systému jsou zodpovědné za vedlejší účinky AB.

V současné době jsou používány **alfuzosin, doxazosin, tamsulosin a terazosin. Naftopidil a silodosin** jsou používány v některých zemích, ale jsou o nich jen omezená klinická data (5). Všechny uvedené léky mají podobnou účinnost, jsou-li podávány ve vhodných dávkách. V kontrolovaných studiích snižují IPSS skóre o 35–40 % a způsobují nárůst Q_{max} o 20–25 %. V „otevřených“ (open label) studiích je IPSS zlepšení až o 50 % a Q_{max} nárůst až o 40 % (1). Plný efekt je dosažen po několika týdnech, zlepšení ve srovnání s placebem ale za několik hodin až dnů. Percentuální vyjádření zlepšení IPSS je stejné u pacientů mírně až těžce symptomatických. Účinek AB není ovlivněn velikostí prostaty nebo věkem, AB nevedou k redukci objemu prostaty ani k prevenci akutní retence moče (5). Efektivita léčby AB může být udržena většinou nejméně 4 roky (kontrolované studie), ale v reálném životě někteří pacienti dospějí k chirurgické léčbě, přičemž vysvětlení této diskrepance není zcela jasné.

S ohledem na vedlejší účinky je si podobný alfuzosin s tamsulosinem – vysvětlení není zcela jasné, ale může souviset s lepší distribucí alfuzosinu a tamsulosinu v dolních močových cestách (1, 5). Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou slabost, závratě a ortostatická hypotenze.

Doxazosin a terazosin mají větší vazodilatační efekt. Tuto skutečnost je třeba respektovat u pacientů s dalšími antihypertenzivy. Zejména ve vztahu k tamsulosinu je recentně zmiňován „intraoperative floppy iris syndrome“ (IFIS). V praxi to znamená nenasazovat či přerušit tuto léčbu před plánovanou operací katarakty. Ve vztahu k sexuálními funkcím je jasné, že AB neovlivňují libido, u některých pacientů jsou příčinou abnormální ejakulace resp. relativní anejakulace. Rizikovými jsou zejména mladší pacienti užívající tamsulosin.

AB jsou léky první volby v léčbě LUTS. U doxazosinu a terazosinu je doporučena iniciální titrace dávky. U pacientů se střídavou intenzitou obtíží je možné intermitentní podávání díky rychlému nástupu účinku (1, 5, 6). V evropských zemích je nejčastěji užíván tamsulosin (38 % z předepsaných AB), jsou ale velké variace mezi jednotlivými zeměmi (Polsko 24 %, Itálie 70 %) (9).

2. Inhibitory 5α-reduktázy (ARI)

Androgenní efekt na tkáň prostaty je způsoben metabolitem testosteronu dihydrotestosteronem (DHT). Přeměnu zajišťuje enzym 5α-reduktáza, který má dvě izoformy. Typ 2 inhibuje finasterid, oba typy inhibuje dutasterid. Klinická významnost této duální inhibice není jasná. Inhibitory 5α-reduktázy indukují apoptózu epiteliálních buněk vedoucí k redukci objemu prostaty asi o 20 % a snižují cirkulující hladinu PSA po 6–12 měsících léčby o 50 %. ARI snižují skóre IPSS a zvyšují Q_{max} u pacientů s BHP. Efekt záleží na objemu prostaty, u prostat menších než 40 ml objemu je efekt shodný s placebem. Dutasterid i finasterid jsou stejně účinné v léčbě LUTS, redukce symptomů je ale opožděná a menší ve srovnání s AB. Naopak léčba ARI vede ke snížení frekvence progresu nemoci, která je definována jako nutnost chirurgické léčby nebo

výskyt akutní retence moči. Může být patrná i menší krevní ztráta během transuretrální resekce díky vlivu na vaskularizaci prostaty. Nežádoucí účinky ARI jsou vztaženy k sexuálnímu funkci, tj. snížené libido, erektilní dysfunkce a méně často abnormální ejakulace. ARI nejsou vhodné pro intermitentní podávání vzhledem k pomalému nástupu účinku. V úvahu je nutné vzít i snížení krevní hladiny PSA. Indikace k podání je zejména u pacientů s objemnou prostatou, středními a těžkými LUTS a při plánu dlouhodobé léčby (1, 5, 6, 9).

3. Kombinovaná léčba AB + ARI

Jako jedna z prvních prokázala účinnost kombinované léčby AB a ARI studie MTOPS (Medical Therapy of Prostatic Symptoms), a to u větších prostat (> 32 ml) a vyššího PSA ($> 1,5$ ng/ml) a po 4 letech trvání. Byla prokázána efektivita kombinace doxazosin + finasterid v redukci BHP vztažených symptomů. Větší pravděpodobnost účinné léčby byla mimo jiné patrná u prostat se zánětlivými změnami (10). Podobné výsledky jsou ze studie CombAT (kombinace Avodart® a tamsulosin) (11). Ve srovnání s monoterapií kombinovaná léčba AB + ARI vede k většímu zlepšení LUTS, nárůstu Q_{max} a prevenci progresu onemocnění. Nevýhodou je vyšší frekvence nežádoucích účinků. Je vhodná u pacientů se středními až těžkými LUTS, větším objemem prostaty, vyšší koncentrací PSA, vyšším věkem a vysokým rizikem progresu onemocnění. Léčba by měla být dlouhodobá (déle než 12 měsíců). U středně symptomatických pacientů je možné po 6 měsících vysadit AB (1, 2, 5, 6).

4. Antagonisté muskarinových receptorů – antimuskarinika (AM)

K této léčbě byla zaměřena pozornost při léčbě LUTS teprve v posledních letech. Dříve byl termín LUTS spojován s výskytem BHP. Příznaky OAB (nykturie, polyurie, urgence) jsou ale spojeny s obstrukcí jen u 48–68 % mužů. A jak již bylo řečeno, tyto příznaky přetrvávají u pacientů i po zjevné chirurgické dezobstrukci – u 30–50 % operovaných (12). Přesto zůstávají u mužů často neléčeny. Zatímco prevalence OAB u mužů je téměř shodná s prevalencí u žen a medikamentózní léčba zahrnuje 24,4 % všech pacientů s OAB, z tohoto objemu léčby se jen 26 % týká mužů (4). Příčinou jsou historicky dané představy o nebezpečí akutní retence moče při medikaci antimuskariniky, zaměřené na symptomy BHP (tj. léčba pouze AB), v průměru pozdější výskyt OAB příznaků u mužů než u žen (> 65 let verzus > 40 let).

Hladké svalstvo močového měchýře obsahuje muskarinové M_2 (80 %) a M_3 (20 %) receptory. M_3 jsou zodpovědné za kontrakci. V této souvislosti je zmiňována uroselektivita, neboť efekt léčby je často limitován jejími nežádoucími účinky (sucho v ústech, poruchy akomodace, obstrukce, tachykardie, porucha kognitivních funkcí). AM zvyšují kapacitu močového měchýře, zvyšují intravezikální objem moči do první kontrakce a snižují amplitudu kontrakce, zvyšují ale postmiktické reziduum, což vede jistě k určité opatrnosti v indikacích léčby u mužů (11). Nicméně není prokázána vyšší frekvence akutní močové retence (< 3 %) při léčbě antimuskariniky u pacientů s BHP, častá je léčba v kombinaci s alfa1-antagonisty, kde monoterapie léčby BHP selhala – viz níže. Jedná se zejména o pacienty s těžšími LUTS.

V současnosti dostupná AM pro léčbu OAB jsou **darifenacin, fesoterodin, oxybutinin, propiverin, solifenacin, tolterodin, trospium** (1). U mužů byla testována účinnost hlavně tolterodinu a později fesoterodinu. Zlepšení příznaků OAB nastalo u tolterodinu po 12–25 týdnech. U pacientů refrakterních k léčbě AB se zlepšila každá odpověď v dotazníku IPSS. Tolterodin významně snižuje počet epizod urgentní inkontinence a polakizurii, a to zejména u pacientů s nižší koncentrací PSA (1,3 ng/ml) a menším objemem prostaty. Monoterapie AM je účinná zejména u pacientů s jímácími LUTS, ale bez BOO, zvláště tedy u mužů kde přetrvávají jímácí LUTS po prostatektomii (13). Nárůst objemu postmiktického rezidia není významný, incidence retence moče u mužů bez BOO je 1,4 %. Urodynamické nálezy povrdily ve studiích s tolterodinem významný nárůst objemu moči do první kontrakce detruzoru, vyšší maximální cystometrickou kapacitu, nižší index kontraktility močového měchýře. Q_{max} zůstal nezměněn ve srovnání s placebem. I když nejsou AM doporučena u mužů s BOO, je prokázáno, že krátkodobá léčba u mužů s BOO je bezpečná (1).

5. Kombinovaná léčba AB + AM

Bylo publikováno několik studií, nejčastěji se týkají kombinace tamsulosin + tolterodin, i když byly testovány i jiné kombinace (doxazosin + propiverin, tamsulosin + propiverin). Roehrborn publikoval randomizovanou studii z 19 klinik v USA zahrnující 879 mužů. Zkoumán byl efekt tamsulosinu, tolterodinu ER (extended release) a kombinace tamsulosin + tolterodin ER. Tamsulosin samotný významně snižoval mikční skóre IPSS, tolterodin samotný u mužů s prostatou objemu < 29 ml významně snižoval frekvenci

mikce, epizody urgentní inkontinence a IPSS jímácí skóre (tj. 3 ze 7 údajů v tomto dotazníku), kombinovaná léčba vedla k významnému snížení frekvence mikce a IPSS jímácího skóre. Nebyly zaznamenány klinicky významné změny v Q_{max} , objemu postmiktického rezidia, frekvence akutní retence moče byla ≤ 2 % ve všech skupinách. Pacienti s menším objemem prostaty a symptomy OAB mohou profitovat z monoterapie AM, středně až těžce symptomatické pacienti s OAB a větším objemem prostaty jsou vhodnými kandidáty pro kombinovanou léčbu AB + AM (14). Podobné jsou závěry studie Kaplana, kde z kombinované 12týdenní léčby u 172 pacientů profitovalo 80 % z nich (15).

Tato léčba by měla být tedy volena u významně symptomatických pacientů bez terapeutické odpovědi na monoterapii některým s léků. Je doporučeno pozorně sledovat postmiktické reziduum.

Sledování pacientů

Pacienti na režimu WW by měli být sledováni urologem každých 6 měsíců a později jednou ročně. Pacienti s medikamentózní léčbou AB, AM, kombinací AB + AM nebo AB + ARI by měli být vyšetřeni opět za 4–6 týdnů po nasazení medikace, později po 6 měsících a dále 1x ročně, pacienti s ARI za 12 týdnů a dále po 6 měsících – vždy je nutné zhodnotit efekt léčby a všechny nežádoucí účinky. Doporučenými vyšetřeními jsou vždy uroflowmetrie, změření postmiktického rezidia a vyplnění dotazníku IPSS (1). U pacientů nad 50 let je na místě sledovat pravidelně hladiny PSA.

Literatura

1. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, et al. Guidelines on conservative treatment of non-neurogenic male LUTS. In: European Association of Urology Guidelines, 2010 edition.
2. Nickel JC. BHP: Cost and treatment outcome. Am J Manag Care 2006; 12: 141–148.
3. Malmsten UGH, Molander U, Peeker R, et al. Urinary incontinence, overactive bladder, and other urinary tract symptoms: A longitudinal population-based survey in men aged 45–103 years. Eur Urol 2010; 58: 149–156.
4. Helfand BT, Evans RM, McVary K. A comparison of the frequencies of medical therapies for overactive bladder in men and women: Analysis of more than 7,2 million aging patients. Eur Urol 2010; 57: 586–591.
5. Michel M, de la Rosette J. Medical treatment of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. Eur Urol. 2009; Suppl 8: 496–503.
6. Gravas S, Melekos MD. Male lower urinary tract symptoms: how do symptoms guide our choice of treatment? Curr Opin Urol 2009; 19: 49–54.
7. Barendrecht MM, Abrams P, Schumacher H, et al. Do α_1 -adrenoreceptors antagonists improve lower urinary tract symptoms by reducing bladder outlet resistance? Neurol Urodyn 2008; 27: 226–230.

8. Kortmann BBM, Floratos DL, Kiemeny LAML, et al. Urodynamic effect of alpha-adrenoreceptor blockers: a review of clinical trials. *Urology* 2003; 62: 1–9.
9. Hutchinson A, Farmer R, Verhamme K, et al. The efficacy of drugs for the treatment of LUTS/BHP, a study in 6 European countries. *Eur Urol* 2007; 51(1): 207–215.
10. McVary KT. A review of combination therapy in patients with benign prostatic hyperplasia. *Clin Ther* 2007; 29(3): 387–398.
11. Sobotka R, Hanuš T, Novák K. Hyperaktivní močový měchýř u dětí a dospělých. *Urol List* 2010; 8(3): 83–88.
12. Roehrborn C G, Siami P, Barkin J, et al. The influence of baseline parameters on changes in International prostate

symptom score with dutasteride, tamsulosin and combination therapy in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia and enlarged prostate: 2-year data from the CombAT study. *Eur Urol* 2009; 55: 461–471.

13. Armitage J, Emberton M. The role of anticholinergic drugs in men lower urinary tract symptoms. *Curr Opin Urol* 2008; 18: 11–15.

14. Roehrborn CG, Kaplan SA, Jones JS, et al. Tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with lower urinary tract symptoms including overactive bladder symptoms: Effect of prostate size. *Eur Urol* 2009; 55: 472–481.

15. Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovney ES, et al. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract

symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 15: 296(19): 2319–2328.

Článek přijat redakcí: 6. 1. 2011

Článek přijat k publikaci: 15. 4. 2011

MUDr. Květoslav Novák, FEBU

Urologická klinika 1. LF UK a VFN

Ke Karlovu 6, 128 08 Praha 2

slavek.novak@seznam.cz

