

Význam kombinační terapie v léčbě symptomů dolních cest močových v souvislosti s benigní hyperplazií prostaty

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

Urologická klinika FN a LF UK v Plzni

Článek předkládá přehled publikovaných studií a informací, zaměřených na mono či kombinační léčbu pomocí α_1 sympatolytik (alfablokátorů), inhibitorů 5 α -reduktázy (5ARI) a antimuskarinik v léčbě symptomů dolních močových cest (LUTS) spojených s přítomností benigní hyperplazie prostaty (BPH). Autoři seznamují s úlohou jednotlivých léků event. jejich kombinací v léčbě LUTS včetně léčby výtokové obstrukce (BOO) a hyperaktivního močového měchýře (OAB). Již zmíněné alfablokátorů a inhibitory 5 α -reduktázy jsou známými léky při LUTS na podkladě BPH. Nově používány pak jsou antimuskarinová parasympatolytika a inhibitory 5-fosfodiesterázy.

Klíčová slova: LUTS (lower urinary tract symptoms), benigní hyperplazie prostaty (BPH), α_1 sympatolytika, inhibitory 5 α -reduktázy, antimuskarinika, inhibitory 5-fosfodiesterázy.

Significance of combination therapy in treating lower urinary tract symptoms associated with benign prostate hyperplasia

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

Key words: LUTS (Lower Urinary Tract Symptoms), benigní hyperplazie prostaty (BPH), α_1 -adrenergic receptor antagonists, 5 α -reduktase inhibitors, 5-phosphodiesterase inhibitors.

Urolog. pro Praxi, 2009; 10(3): 175–181

Úvod

Benigní hyperplazie prostaty je časté onemocnění starších mužů, které rezultuje v obtěžující symptomy dolních močových cest, což snižuje kvalitu života (QoL) díky přerušovanému spánku a ovlivnění denních aktivit (1, 2).

Díky pokroku na poli farmakologické léčby vedlo zavedení α_1 -adrenergických antagonistů (alfablokátorů), inhibitorů 5 α -reduktázy a antimuskarinových preparátů ke změně poměru mezi konzervativně a chirurgicky léčenými pacienty ve prospěch farmakologické léčby (3). V současné době jsou zmíněné lékové skupiny používány jak v monoterapii tak i v kombinacích. Náplní tohoto textu je zhodnocení jak monoterapie tak kombinované léčby a ovlivnění LUTS spojených s BPH.

Nejnámější studie zabývající se kombinační terapií BPH (MTOPS – medical therapy of prostatic symptoms) uvádí dlouhodobé výsledky při použití kombinace alfablokátorů a 5ARI. Byly v ní použity doxazosin a finasterid a závěrem studie je, že kombinovaná léčba ovlivňuje LUTS signifikantně lépe než monoterapie. Tyto závěry

byly potvrzeny dvouletým sledováním v rámci dalších studií, kde byly v kombinaci použity avodart a tamsulosin. I zde vedlo použití výše uvedených látek k signifikantnímu snížení IPSS ve srovnání s monoterapií.

V posledních letech se čím dál tím častěji objevují studie, hodnotící kombinaci alfablokátorů a preparátů s antimuskarinovým účinkem. Tyto studie popisují statisticky významný benefit na QoL v souvislosti se snížením frekvence močení a iritačních symptomů, což se projevuje i poklesem IPSS. Jedním ze společných znaků těchto studií je, že nebyla nalezena souvislost mezi užitím antimuskarinik a zvýšeným rizikem močové retence.

Dostupná data podporují myšlenku, že z kombinační terapie profitují pacienti s BPH a s nimi spojenými LUTS. Kombinace alfablokátorů a 5ARI má pravděpodobně největší význam u pacientů s většími prostatami a výraznějšími symptomy. Tato kombinace je zároveň prevencí další progresse BPH. Kombinace alfablokátorů a parasympatolytických preparátů se používá k ovlivnění výtokové obstrukce (BOO) a detruzorové hyperaktivity (OAB).

Prevalence a patofyziologie BPH

Prevalence histopatologické BPH úměrně závisí na věku s tím, že se vyskytuje u více než 50% mužů starších 60 let, u mužů nad 85 let více než u 90% (1, 2, 3, 4). Je odhadováno, že zhruba 50% mužů s histopatologickou BPH trpí středními až výraznými LUTS. BPH zahrnuje hyperplazii jak epiteliální tak stromální složky žlázy, což vede k progresivní obstrukci v oblasti prostatické uretry (5). Výtoková obstrukce může sekundárně indukovat vznik hyperaktivity detruzoru díky vzniklé ischemii, denervaci, změnám obsahu kolagenu ve stěně močového měchýře a také změnou elektrických potenciálů na úrovni hladké svaloviny detruzoru (6, 7).

Diagnostika BPH

Diagnostika LUTS, způsobených BPH nemusí být jednoduchá. LUTS zahrnuje jak obstrukční symptomy (slabý proud moči, přerušovaný proud moči a pocit neúplného vyprázdnění) tak symptomy iritační (frekvence, urgence a nykturie) (8). BPH ve svém přirozeném průběhu progreduje, což vede ke zhoršení mikčních symptomů a závažnějším komplikacím mezi

keré patří močová retence, inkontinence, recidivující infekce močových cest nebo renální insuficience. Mezi základní vyšetření patří anamnéza, fyzikální, laboratorní a urodynamické vyšetření. Anamnéza by měla zahrnovat i otázky na jiné příčiny LUTS, např. diabetes, chronickou medikace nebo faktory životního stylu (9, 10). Fyzikální vyšetření se neodmyslitelně skládá z rektálního vyšetření (DRE) a jeho součástí by mělo být i cílené vyšetření neurologické. K základnímu laboratornímu vyšetření patří vyšetření moči (hematurie, infekce močových cest) a samozřejmě stanovení hladiny prostatického specifického antigenu (PSA) (11). Důvodem léčby pacientů s BPH jsou jejich mikční symptomy, které ovlivňují kvalitu jejich života. Symptomová kvantifikace je zcela zásadní pro stanovení závažnosti onemocnění a monitorování progresu a zároveň odpovědi na zvolenou léčbu. Z tohoto důvodu musí být příznaky hodnoceny pomocí validizovaných dotazníků. AUA-SI (american urological association symptom index) je podobný v Evropě používanému IPSS dotazníku.

Léčba BPH

Léčba BPH je v zásadě namířena na pozitivní ovlivnění LUTS. Symptomy můžeme rozdělit do tří skupin a to na mírné, střední a závažné, což nám pomůže při volbě léčby. Pacienti s mírnými mikčními potížemi mohou být léčeni konzervativně pomocí sledování nebo behaviorálně – změnami životních návyků. U pacientů s BPH nemusí vždy dojít k progresi symptomů, a u některých takto léčených a sledovaných pacientů dochází ke spontánnímu zlepšení (13). V randomizovaném srovnání pacientů po transuretrální resekci prostaty se skupinou pouze sledovaných, měla v této skupině pouze jedna čtvrtina mužů progresi v mikčních symptomech, vyžadující opakovanou chirurgickou intervenci v průběhu tří let (14). Pacientům se středně výraznými LUTS a sníženou kvalitou života by měla být nabídnuta farmakologická léčba (15). Chirurgická léčba je rezervována pro nemocné s farmakologicky neovlivnitelnými symptomy či komplikacemi ve smyslu výrazných vedlejších účinků konzervativní léčby. Zcela jasná je indikace chirurgické léčby u pacientů s komplikovanou BPH. Konzervativní léčba pacientů s LUTS na podkladě BPH v současné době zahrnuje alfablokátory a 5ARI, antimuskarínika, inhibitory 5-fosfodiesterázy (PDE5I) a samozřejmě kombinaci výše uvedených. Každá z těchto lékových skupin má jiný mechanismus účinku, a proto se jako vhodná jeví kombinační terapie.

α_1 -adrenergní antagonisté (α -sympatolytika, alfablokátory)

Alfablokátory jsou léčbou volby u pacientů s projevy LUTS na podkladě BPH. Mezi dostupné látky patří alfuzosin, doxazosin, terazosin a tamsulosin. Klinická doporučení AUA pro léčbu BPH konstatují jejich prakticky identický klinický efekt s mírně rozdílnými vedlejšími negativními účinky. Použití alfablokátorů je založeno na hypotéze, že obstrukční mikční symptomy jsou částečně založeny na α_1 -adrenergně zprostředkované kontrakci hladké svaloviny v oblasti prostatické uretry a hrdla močového měchýře, což vede ke vzniku výtokové obstrukce (16, 17). Funkcí alfablokátorů je snížení tonu hladké svaloviny s následným zlepšením proudu moče. Bohužel alfablokátory mohou vést k dilataci periferních cév, což vede ke vzniku posturální hypotenze, závratí, bolestí hlavy, kongesce nosní sliznice a retrográdní ejakulaci (15).

Starší alfablokátory (terazosin a doxazosin) mají větší vazodilatační účinky i proto, že byly vyvinuty pro léčbu hypertenze. Tyto účinné látky vyžadují titraci úvodní dávky tak, aby byly vedlejší účinky minimalizovány. Tamsulosin a alfuzosin patří mezi uroselektivní alfa1-tyka a tudíž titraci dávky nevyžadují (4). Alfablokátory mají rozdílný efekt na ejakulaci. Tamsulosin je na rozdíl od ostatních spojený se zvýšenou incidencí dysfunkční ejakulace (DEJ). V jedné velké multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, 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 proto nepřerušil léčbu (18). Narozdíl 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 (19). Doxazosin nebyl ve vztahu k DEJ dostatečně sledován. Rozdílný způsob účinku alfablokátorů na průběh ejakulace je výsledkem jejich různé afinity k různým subtypům α_1 -receptorů (α_1 -A, α_1 -B, α_1 -C a α_1 -D) v míše, mozku a orgánech pánve. Přestože jednotlivé subtypy receptorů nebyly zcela vyhodnoceny, zdá se, že alfablokátory hrají důležitou roli v ovlivnění vzrušivosti v oblasti míchy a mozkové kontroly ejakulace (20). AUA a její doporučení na základě rozsáhlých metaanalýz konstatují, že alfablokátory jsou účinné v léčbě výtokové obstrukce a hyperaktivity detruzoru v souvislosti s BPH. Tyto látky pozitivně ovlivňují a v průměru snižují symptomové skóre AUS-SI o 4 až 6 bodů. Klinická data týkající se alfablokátorů, indikují tyto léky k použití k léčbě BPH v monoterapii pro jejich dobrý efekt i snášenlivost (21–24).

Jedna z multicentrických randomizovaných dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studií byla zaměřena na vyhodnocení bezpečnosti a účinnosti terazosinu. Délka studie byla 24 týdnů a zúčastnilo se jí 164 pacientů s diagnózou BPH. Závěry potvrzují, že terazosin signifikantně zvyšuje maximální i střední průtok moče a zároveň neovlivňuje celkový objem moče a reziduum. Terazosin taktéž pozitivně ovlivňuje AUA-SI, jak v obstrukčních tak iritačních symptomech (21).

Další rozsáhlejší zaslepená studie čítající 337 pacientů, hodnotila vliv doxazosinu. 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 účinkům 10% pacientů léčených doxazosinem a 4% pacientů na placebo (22).

Bezpečnost a účinnost alfuzosinu (10 nebo 15 mg denně) bez úvodní titrace dávky byla hodnocena v dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii zahrnující 536 pacientů. I zde byl prokázán pozitivní efekt, v rámci IPSS došlo k poklesu o 3,6 bodu symptomového skóre ve skupině pacientů léčených aktivní látkou versus 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 iniciální titrace je účinnou léčbou příznaků BPH (23).

Další randomizované dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie sledují klinickou účinnost tamsulosinu. Jedna z největších, se 756 pacienty hodnotí tři větve: tamsulosin 0,4 mg denně, tamsulosin 0,8 mg denně a placebo. I zde dochází k signifikantnímu zvýšení průtoku moče s velmi dobrou tolerancí pacientů vůči aktivní látce v obojím dávkování (24).

Inhibitory 5 α -reduktázy (5ARI)

Současná medicína zná dva nejvýznamnější inhibitory enzymu 5 α -reduktázy. 5 α -reduktáza je zodpovědná za přeměnu testosteronu v jeho aktivní formu dihydroxytestosteron. Fyziologické hladiny dihydroxytestosteronu působí na epiteliální složku prostatické žlázy a vedou k jejímu růstu (25). Snížení hladiny dihydroxytestosteronu vede k regresi velikosti prostaty v časovém horizontu několika měsíců (4). Zmenšení velikosti prostaty ovlivňuje pozitivně symptomy LUTS a snižuje četnost komplikací BPH. Pacienti s velkými prostatami profitují výrazněji z léčby 5ARI ve srovnání s pacienty s malými prostatami (15).

Finasterid patří mezi nejvíce studované 5ARI a je prokázáno, že výrazně snižuje riziko akutní retence moči a nutnost chirurgické intervence (4).

V „Proscar world 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 (26). Výše uvedená studie byla prodloužena o další čtyři roky ve dvojitě zaslepeném placebem kontrolovaném pokusu, kdy pacienti užívali 5 mg finasteridu denně. Ve skupině s aktivní látkou a prostatami většími než 55 ml, bylo signifikantně nižší riziko retence moči než u pacientů léčených placebem (27). Výše uvedené závěry podporují i dvě roční, randomizované dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie s finasteridem. I zde došlo ke zlepšení symptomového skóre a zvýšení průtoku moče (25, 28). Provedené metaanalýzy konstatují menší účinnost 5ARI u mužů s menšími prostatami (29).

Druhým z 5ARI je dutasterid. I ten vykazuje snížení rizika akutní retence moči a nutnosti chirurgické intervence. Obvyklá dávka je 0,5 mg denně (30).

Nejčastějšími vedlejšími účinky 5ARI jsou poruchy ejakulace, snížení libida, impotence a gynecomastie (4).

Parasympatolytika (antimuskarinika)

Základ užití léků s antimuskarinovým účinkem v léčbě BPH je založen na faktu, že projevy LUTS v sobě obsahují symptomy hyperaktivního močového měchýře, jako jsou frekventní mikce, urgencye a inkontinence. Tyto symptomy nejvíce zatěžují a ovlivňují kvalitu života. Kontrakce svaloviny močového měchýře je zprostředkována účinkem acetylcholinu na muskarinových receptorech. Mezi nejčastější preparáty ze skupiny antimuskarinik patří: tolterodin, flavoxat, propiverin, oxybutinin, trospium, solifenacin, darifenacin a nově fesoterodin (15).

V minulosti byla léčba těmito preparáty určena výhradně ženám. V současné době se čím dál tím častěji objevují v léčbě pacientů s BPH (31). Výrazná inhibice kontraktility močového měchýře může jako nežádoucí vedlejší účinek léčby vyústit v akutní retenci moče. Výskyt tohoto negativního jevu v léčbě antimuskariniky v klinicky efektivním dávkování je však relativně nízký (32).

Toto tvrzení je založeno na výsledcích studie, která hodnotila 221 pacientů s potvrzenou subvezikální obstrukcí a OAB, kteří byli

randomizováni do dvou skupin léčených tolterodinem a placebem po dobu tří měsíců (33). Ve skupině pacientů užívajících tolterodin došlo k nárůstu posmikčního rezidua o 25 ml. Toto však nebylo doprovázeno vedlejšími negativními účinky. Urodynamická měření prokázala zvýšení kapacity a snížení kontraktility měchýře. 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 urgencye a urgentní inkontinence, přičemž 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 (34).

Mezi nejmodernější antimuskarinika patří solifenacin. Cardozo a kol. hodnotí skupinu 911 pacientů užívajících 5 nebo 10 mg solifenacinu se skupinou s placebem. I zde dochází ke snížení urgencye a četnosti 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 (35).

Inhibitory 5-fosfodiesterázy (PDE5I)

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. LUTS jsou nezávislým rizikovým faktorem, který za přítomnosti dalších rizik jako např. diabetes, hypertenze či ICHS se stává signifikantním prediktorem vzniku erektilní dysfunkce (36). Současná léčba BPH reps. LUTS postihuje přímo i nepřímo sexuální funkce. Užití PDE5I v léčbě erektilní dysfunkce pozitivně ovlivňuje LUTS a zlepšuje příznaky BPH. Byly publikovány čtyři randomizované studie, zabývající se vztahem PDE5I 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 než 26 a IPSS skóre větší než 11. Skupina 189 mužů užívajících sildenafil vykazovala signifikantní zlepšení IPSS skóre (o 6,3 bodu) versus 1,93 oproti skupině

s placebem (37). Studie s vardenafillem na 222 mužích s identickými vstupními kritérii trvala osm týdnů a pacienti užívali dvakrát denně dávku 10 mg vardenafilu či placebo. I zde došlo k poklesu IPSS skóre o 2,2 bodu a pacienti užívající aktivní látku hodnotili kvalitu svého život jako výrazně lepší a došlo i ke zlepšení iritačních i obstrukčních symptomů (38). Studie s tadalafillem byla designována tak, že pacienti užívali 5 mg tadalafilu po dobu 6 týdnů s následným zvýšením dávky na 20 mg po dobu 12 týdnů. Kontrolní skupina užívala samozřejmě placebo. Jednalo se o 281 mužů, jejichž IPSS bylo větší než 12 s podmínkou minimálně půlročního trvání. Tadalafil signifikantně zlepšil průměrné IPSS v úvodních šesti týdnech o dva body a po 12 týdnech došlo k dalšímu zlepšení IPSS o 3,8 bodu. Zlepšení byla popisována i u LUTS a v indexu kvality života a IIEF skóre (39). Jedna ze současných strukturovaných studií, demonstruje pozitivní vliv tadalafilu na symptomy dolních močových cest. Zahrnuje 1 058 mužů s dobou užívání tadalafilu nebo placebo 12 týdnů. Její závěry jsou takové, že optimální dávka tadalafilu, ovlivňující projevy LUTS je 5 mg. Zvyšování dávky vede k dalšímu mírnému zlepšení, ale zároveň je doprovázeno významnějšími negativními vedlejšími účinky PDE5I (40). Všechny výše uvedené studie souhlasně poukazují na pozitivní efekt PDE5I na LUTS, byť do budoucna je potřeba dalších studií, které tyto závěry potvrdí.

Kombinovaná léčba alfablokátory a 5ARI

Kombinace různých farmak v léčbě LUTS na podkladě BPH umožňuje pacientovi profitovat z výhod dané skupiny, což potencuje výsledný efekt léčby. Doporučení AUA v současnosti doporučuje kombinaci alfablokátorů s 5ARI u pacientů se středními až závažnými symptomy a výrazně zvětšenou prostatou (1). Dřívější krátkodobé studie s kombinovanou terapií alfablokátory a 5ARI klinickou výhodou této léčby nepotvrzovaly (4).

Studie MTOPS byla jedna z prvních dlouhodobých, dvojitě zaslepených studií na 3 047 pacientech, která si vzala za cíl zhodnocení, zda monoterapie alfablokátory (doxazosin 4 a 8 mg denně) nebo 5ARI (finasterid 5 mg denně) či jejich kombinace jsou schopny působit proti progresi symptomů BPH. Studie prokázala, že doxazosin v monoterapii snižuje riziko komplikací BPH o 39 %, finasterid v monoterapii o 34 %, avšak kombinace výše uvedených preparátů toto riziko snižuje o 66 %. Kombinovaná

léčba taktéž výrazně snižuje nutnost chirurgické léčby. Toto tvrzení ale neplatí v případě samotného užití doxazosinu. Vedlejší negativní účinky jako závratě, posturální hypotenze či erektilní dysfunkce byly samozřejmě vyšší u skupiny s kombinovanou léčbou než u pacientů léčených placebem (41).

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 alfablokátory působí de facto ihned, účinek 5ARI se projevuje až v časovém horizontu několika měsíců (4). Alfablokátory výrazněji ovlivňují symptomy LUTS, zatímco 5ARI zmenšují velikost prostaty a snižují riziko komplikací (4). 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 týdnech buď monoterapii dutasteridem či placebem (42). Závěr SMART studie je takový, že po iniciální kombinaci alfablokátorů s 5ARI je možno alfalytika z léčby vysadit, jen pacienti s výraznými mikčními potížemi by měli zůstat dlouhodobě na kombinované léčbě. Negativem studie SMART byla relativně krátká doba jejího trvání, protože podle posledních dat by kombinovaná léčba k dosažení plného klinického efektu měla trvat dva až tři roky. Studie PREDICT (prospektive european doxazosin and combination therapy) byla jednorozhodná, randomizovaná, dvojité zaslepená, 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 IPSS a ovlivnění maximálního průtoku moče. Pacienti užívací doxazosin či jeho kombinaci s finasteridem měli výrazně lepší výsledky ve sledovaných parametrech v porovnání se skupinou pacientů léčených pouze finasteridem či placebem. Skupina s finasteridem či placebem se nelišila ve změně maximálního průtoku moče (43).

Studie PREDICT byla ve svém pojetí velice podobná dříve provedenému trailu, tzv. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group (44). Tato studie srovnávala terazosin s finasteridem jak v monoterapii, tak v kombinaci. Skupina nemocných léčených terazosinem vykazovala pozitivní efekt v léčbě BPH na rozdíl od finasteridu samotného, avšak kombinovaná léčba terazosinem a finasteridem měla identický vliv na LUTS jako skupina pacientů s mono-

terapií léčených terazosinem. Opět je možno v rámci této studie negativně hodnotit krátkou dobu trvání (jeden rok), která je příliš krátká na zodpovědné hodnocení efektu léčby 5ARI. Dalším negativem Veterans Affairs bylo to, že nebyla provedena stratifikace pacientů podle velikosti prostaty a také to, že průměrná velikost prostaty ve skupině léčené finasteridem byla pouze 36 gramů. Z léčby 5ARI profitují pacienti, jejichž prostata váží více než 55 g (27). V současnosti probíhá tzv. COMB AT studie (The combination of avodard and tamsulosin study) (45). 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 4 844 mužů a předpokládaná doba jejího průběhu jsou čtyři roky. Po prvních dvou letech byly publikovány průběžné výsledky. K největšímu snížení IPSS skóre a navýšení průtoku moče došlo u kombinované léčby. Procento vedlejších účinků bylo u ní o 5 % vyšší ve srovnání s monoterapií.

Kombinovaná léčba alfablokátory s antimuskarinovými preparáty

V poslední době je velice populární výzkum kombinované léčby alfablokátory v kombinaci s parasimpatolytiky (antimuskariniky). Jak již bylo řečeno, opět se zde využívá výhod obou lékových skupin (15). Antimuskarinika ovlivňují primárně hyperaktivitu svaloviny močového měchýře a působí preventivně proti jeho nekontrolovaným kontrakcím. Hyperaktivita detruzoru se vyskytuje u 40–70 % pacientů, trpících BOO (6). To je logický podklad pro kombinovanou léčbu alfablokátory s antimuskariniky (46). Athanasopoulos a kol. provedl studii na 50 mužích s urodynamicky ověřenou obstrukcí močových cest a projevy OAB a hodnotil kombinaci tamsulosinu a tolterodinu. Pacienti byli iniciálně léčení 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. Statisticky významné zlepšení kvality života bylo prokázáno pouze ve skupině s kombinovanou léčbou. Byly potvrzeny významné rozdíly v obou skupinách s ohledem na maximální průtok a objem močového měchýře do prvního pocitu na močení. K významnému snížení detruzorového tlaku a počtu nekontrolovaných kontrakcí došlo pouze ve skupině s kombinací tamsulosin a tolterodin (46).

Další randomizovaná studie s 211 muži s projevy OAB na podkladě BPH užívala doxazosin denně v dávce 4 mg a 20 mg propiverinu po dobu 8 týdnů (47). I zde došlo k významnému zlepšení ve frekvenci mikce, průměrném mikčním objemu, i v obstrukčních a iritačních symptomech ve skupině užívající kombinaci výše uvedených preparátů. Postmikční reziduum u pacientů s kombinovanou léčbou bylo vyšší o necelých 21 ml, avšak ani u jednoho nedošlo ke vzniku akutní retence moči. Míra spokojenosti pacientů s léčbou byla 2,3x větší u pacientů s kombinací oproti skupině s monoterapií doxazosinem.

Kaplan a kolektiv publikoval závěry studie, která hodnotila efekt a bezpečnost léčby tolterodinem a tamsulosinem jak v monoterapii tak v kombinaci. 879 mužů bylo rozděleno do čtyř větví: placebo, tolterodine ER (4 mg denně), tamsulosin (0,4 mg denně) nebo kombinace (48). 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 významné rozdíly. Efekt léčby na projevy OAB byl stanoven na základě dat z mikčních deníků. Kombinovaná léčba významně snižuje počet denních mikcí i stupně urgency ve srovnání s placebem. Pacienti užívací kombinaci či tolterodin samotný vykazovali i výrazné snížení epizod urgentní inkontinence.

Další studie z roku 2007 sleduje pacienty s LUTS spojenými s BPH, kteří byli iniciálně po dobu jednoho týdne léčeni pouze terazosinem a následně byli randomizováni do skupin buď terazosin samotný nebo v kombinaci s tolterodinem 2 mg denně (49). Po šesti týdnech léčby byla zaznamenána významná redukce v IPSS skóre u obou skupin, ale lepší výsledky bylo dosaženo u kombinované léčby. K navýšení maximálního průtoku taktéž došlo u obou skupin, ale mezi nimi nebyly shledány významnější rozdíly. Zajímavý je i závěr, že postmikční reziduum bylo paradoxně nižší ve skupině s kombinací terazosin – tolterodin o 3,9 ml. Nejvýznamnějším vedlejším negativním účinkem byl pocit sucha v ústech.

Závěr

Dostupná data poukazují na významnou roli kombinované léčby LUTS z důvodu BPH. Publikovaná data, hodnotící kombinaci alfablokátorů s 5ARI, upřednostňují právě tuto kombinaci oproti monoterapii z důvodu prevence

progrese a komplikací BPH a to především u mužů s většími prostatami, výraznějšími symptomy a vyšší hladinou PSA. I další kombinace alfablokátorů s antimuskarinovými preparáty se jeví jako vhodná. Zatím se jeví, že incidence nejvíce obávaného vedlejšího nežádoucího účinku antimuskarinik – akutní retence močová – je minimální. Důležité je ale vědět, že provedené studie byly na vysoce selektované skupině pacientů a do budoucna bude nutné provedení dalších klinických studií zaměřených na bezpečnost léčby. Kombinace alfablokátorů s antimuskariniky je bezpochyby vhodná u pacientů s projevy OAB na podkladě BPH bez projevů močové retence, kteří nejeví 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 PDE5I 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

- American Urological Association. Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). www.auanet.org/guidelines/bph.cfm (updated 2006).
- Welch G, Weinger K, Barry MJ. Quality-of-life impact of lower urinary tract symptom severity: results from the health professionals follow-up study. *Urology* 2002; 59: 245–250.
- 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.
- McVary KT. A review of combination therapy in patients with benign prostatic hyperplasia. *Clin Ther* 2007; 29: 387–398.
- Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984; 132: 474–479.
- 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.
- McVary KT, Radomaker A, Lloyd GL, Garm P. Autonomic nervous system overactivity in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005; 174: 1327–1433.
- Wilt TJ, N'Dow J. Benign prostatic hyperplasia. Part I – diagnosis. *BMJ* 2008; 336: 146–149.
- Meigs JB, Barry MJ, Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Kawachi I. Incidence rates and risk factors for acute urinary retention: the health professionals follow-up study. *J Urol* 1999; 162: 376–382.
- Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girnan CJ, Robertson RO, Rliodes T, Guess HA. Natural history of prostatism; risk factors for acute urinary retention. *J Urol* 1997; 150: 481–487.
- Brown CT, O'Ryen E, van der Meulen J, Newman S, Mundy AR, Emberton M. The fear of prostate cancer in men with lower urinary tract symptoms: should symptomatic men be screened? *BJU Int* 2003; 91: 30–32.
- Bany MJ, Fowlar Ir FJ, O'Leary MP, Bruskwitz RC, Hollgrewe HL, Mebust WK. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol* 1992; 148: 1549–1557.
- Lepor H. Natural history, evaluation, and nonsurgical management of benign prostatic hyperplasia. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan Jr ED and Wein AJ (eds). *Campbell's Urology*. Philadelphia, PA: W. B. Saunders Company, 1998: chapter 47: 1453–1477.
- Wasson JH, Reda DJ, Bruskwitz RC, Elinson J, Keller AM, Henderson WG. A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. The Veterans Affairs Cooperative Study Group on Transurethral Resection of the Prostate. *N Engl J Med* 1995; 332: 75–79.
- Gallegos PJ, Frazee LA. Anticholinergic therapy for lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 356–365.
- Caine M, Raz S, Zeigler M. Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsula and bladder neck. *Brit J Urol* 1975; 47: 193.
- Marshall I, Burt RP, Chapple R. Noradrenaline contractions of human prostate mediated by alpha I-A (alpha I-c) adrenoceptor subtype. *Br J Pharmacol* 1995; 115: 781.
- Tamsulosin [package insert], Boehringer Ingelheim: Ridge-field, Conn, 2002.
- 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.
- McVary KT. Sexual function and alpha-blockers. *Rev Urol* 2005; 7: S3–S11.
- 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.
- 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.
- 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.
- Lepor H, for the Tamsulosin Investigator Group. Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1998; 51: 892–900.
- Gormley GJ, Stoner E, Bruskwitz 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.
- 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.
- McConnell JD, Bruskwitz 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.
- The Finasteride Study Group. Finasteride (MK-906) in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1993; 22: 291–299.
- 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.
- 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 I and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002; 60: 434–441.
- 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.
- Ruggieri MR, Braverman AS, Pontari MA. Combined 5-alpha-adrenergic and muscarinic antagonists for the treatment of voiding dysfunction. *J Urol* 2005; 174: 1743–1748.
- Abrams P, Kaplan S, De Koning Gans HJ, Miliard R. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. *J Urol* 2006; 175: 999–1004.
- Van Kerrenbroeck 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.
- Cardozo L, Lisek M, Miliard R, Van Vierssen Trip O, Kuzmini, 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.
- Galeo BJ, Galeo MA. Phosphodiesterase-5 inhibitors for lower urinary tract symptoms in men. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 111–115.
- 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.
- Stief CG, Porst H, Neuser D, Bencke 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.
- McVary KT, Roehrborn CG, Kaminetsky JC, Auerbach SM, Wacbs B, Young JM. Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2007; 177: 1401–1407.
- Roehrborn CG, McVary KT, Ekon-Mboussa A, Viktim L. Tadalafil administered once a day in the treatment of men with LUTS secondary to BPH; a dose-finding study. *J Urol* 2008; 180: 1228–1234.
- McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole Jr. GL, Dixon CM, Kusek JW., for the 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* 2003; 349: 2387–2398.
- 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.
- Kirby RS, Roehrborn C, Boyle P, Bartsch G, Jardin A, Cary 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.
- Lepor H, Williford WO, Barry MJ, Brawer MK, Dixon CM, Gormley G., for the Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. *NEJM* 1996; 335: 533–539.
- 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 pro-

static enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol* 2008; 179: 616–621.

46. 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.

47. Lee KS, Choo MS, Kim DY, Kim JC, Min KS, Lee JB. Combination treatment with propiverine hydrochloride plus doxazosin controlled release gastrointestinal therapeutic system

formulation for overactive bladder and coexisting benign prostatic obstruction: a prospective, randomized, controlled multicenter study. *Urol* 2005; 174: 1334–1338.

48. Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, Carlsson N, Bavendam 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.

49. Yang Y, Zhao XF, Li HZ, Wang W, Zhang Y, Xiao H. Efficacy and safety of combined therapy with terazosin and tolterodine for patients with lower urinary tract symptoms associ-

ated with benign prostatic hyperplasia: a prospective study. *Chin Med J (Engl)* 2007; 120: 370–374.

MUDr. Jiří Klečka, Ph.D.

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

