

Čo je nové vo farmakoterapii benígnej hyperplázie prostaty

Jozef Marenčák

Bratislava

Benígna hyperplázia prostaty a následné symptómy dolných močových ciest sú závažným zdravotným problémom, ktorý postihuje milióny mužov. Existuje mnoho nezodpovedaných otázok vrátane úlohy zápalu, metabolickej dysfunkcie, obezity a environmentálnych faktorov v etiológii, ako aj úlohy terapeutických algoritmov pri prevencii a progresii ochorenia. V článku podávame prehľad súčasnej a aj novej farmakoterapie benígnej hyperplázie prostaty. Budúce liečebné snahy môžu využiť personalizovanejšie stratégie manažmentu tohto nezhubného ochorenia s významným negatívnym dopadom na kvalitu života starších mužov.

Kľúčové slová: benígna hyperplázia prostaty, farmakoterapia, monoterapia, kombinovaná liečba, nové liečivá.

What is new in the pharmacotherapy of benign prostatic hyperplasia

Benign prostatic hyperplasia and ensuing lower urinary tract symptoms is a significant health issue affecting millions of men. Many unanswered questions exist including the role of inflammation, metabolic dysfunction, obesity, and environmental factors in etiology, as well as of therapeutic algorithms in both the prevention and progression of disease. The article provides an overview of current and new pharmacotherapy of benign prostatic hyperplasia. Future treatment efforts may utilize more personalized management strategies for this benign disease with a significant negative impact on the quality of life of older men.

Key words: benign prostatic hyperplasia, pharmacotherapy, monotherapy, combined treatment, new drugs.

Úvod

Benígna hyperplázia prostaty (BHP) je nezhubné zväčšenie prostaty. Ide o časté, pomaly progredujúce ochorenie, ktoré postihuje starších mužov s prevalenciou približne 40–50 % u päťdesiatnikov a až 80 % výskytom u osemdesiatročných jedincov (1). BHP je histologickým základom pre diagnózu benígne zväčšenie prostaty (BPE – benign prostatic enlargement), ktorá môže viesť k obštrukcii krčka močového mechúra (BOO – bladder outlet obstruction) a k príznakom dolných močových ciest (LUTS – lower urinary tract symptoms) (tabuľka 1) (1). LUTS nie sú len dôsledkom obštrukcie (BPO – benign prostatic obstruction), ale častokrát aj sprievodnej dysfunkcie močového mechúra – pri nadmernej/nedostatočnej

aktivite detruzora (OAB – overactive bladder/ UAB – underactive bladder) (obrázok 1) (1). Okrem toho sa na močových príznakoch môžu podieľať aj iné štrukturálne alebo funkčné abnormality, takže v príčinnej súvislosti sú aj mnohé ne-urologické stavy (napr. nočná polyúria a pod.) (obrázok 2) (2). V klinickom obraze pacienta s BHP bývajú prítomné aj príznaky komplikácií (IMC – infekcia močových ciest, bolesti v podbruší/bokoch, zvýšená teplota, hematúria, zlyhanie obličiek a iné). Farmakoterapia je základom konzervatívnej liečby BHP už viac ako 30 rokov a aktuálne je najčastejšou liečebnou modalitou u mužov s LUTS/BHP. Medikamentózna liečba BHP je viac-menej symptomatická, ale v niektorých prípadoch dokáže priaznivo ovplyvniť progre-

siu ochorenia alebo neinvazívne riešiť komplikácie (napr. akútnu retenciu moču).

Základná diagnostika, rizikové faktory klinickej progresie a diferenciálna diagnostika BHP

Medzi základné vyšetrenia u mužov s BHP patrí **1. podrobná anamnéza** vrátane využitia dotazníkov – tzv. IPSS (International prostate symptom score) (obrázok 3) (1), a mikčného denníka (dáva jasný prehľad nielen o frekvencii mikcií cez deň a v noci a o vymočených objemoch moču, ale súčasne informuje lekára aj o pitnom režime pacienta); **2. fyzikálne vyšetrenie** zahŕňajúce digitálne rektálne vyšetrenie (DRV) na zhodnotenie veľkosti/konzistencie prostatickej žľazy a prípadné vy-

Tab. 1. Súčasná terminológia súvisiaca s benígnou hyperpláziou prostaty (1)

Termín	Opis	Definícia
LUTS*	príznaky dolných močových ciest (lower urinary tract symptoms)	nešpecifický termín pre príznaky, ktoré môžu byť v súvisi s dysfunkciou dolných močových ciest; rozoznávajú sa tieto skupiny symptómov: uskladňovacie*, vyprázdňovacie** a postmikčné***
BHP	benígna hyperplázia prostaty (benign hyperplasia of prostate)	histologický základ pre diagnózu BPE, ktorá môže viesť k BOO, ktorého dôsledkom sú LUTS
BOO	obštrukcia krčka močového mechúra (bladder outflow/outlet obstruction)	urodynamicky dokázaná obštrukcia pasáže moču
BPE	benígne zväčšenie prostaty (benign prostatic enlargement)	klinický nález zväčšenej prostaty v dôsledku predpokladanej BHP
BPO	benígna prostatická obštrukcia (benign prostatic obstruction)	BOO v dôsledku BHP/BPE
OAB	hyperaktívny močový mechúr (overactive bladder)	syndróm urgencie (nutkania na močenie), s alebo bez urgentnej inkontinencie moču, bežne spojený s častým močením cez deň (polakizúriou ≥ 8 -krát) a s močením v noci (noktúriou ≥ 1 -krát); ak sa nevyskytujú iné faktory, ktoré tieto symptómy môžu spôsobiť (napr. IMC, nádory, cystolitiáza)
UAB	hypoaktívny močový mechúr (underactive bladder)	nedostatočná aktivita detruzora (DU – detrusor underactivity) počas vyprázdňovania močového mechúra

*LUTS sú všeobecne nešpecifické, prekrývajúce sa, väčšinou multifaktoriálnej etiológie, môžu vychádzať z močového mechúra, prostaty, močovej rúry, z panvového dna, centrálneho alebo periférneho nervového systému, močovodov, čreva a pod.

*symptómy uskladňovania moču sa vyskytujú počas plnenia močového mechúra a patria sem: zmenené pocity močového mechúra, zvýšená denná frekvencia močenia, noktúria (≥ 1 mikcia v noci), urgencia, urgentná inkontinencia moču

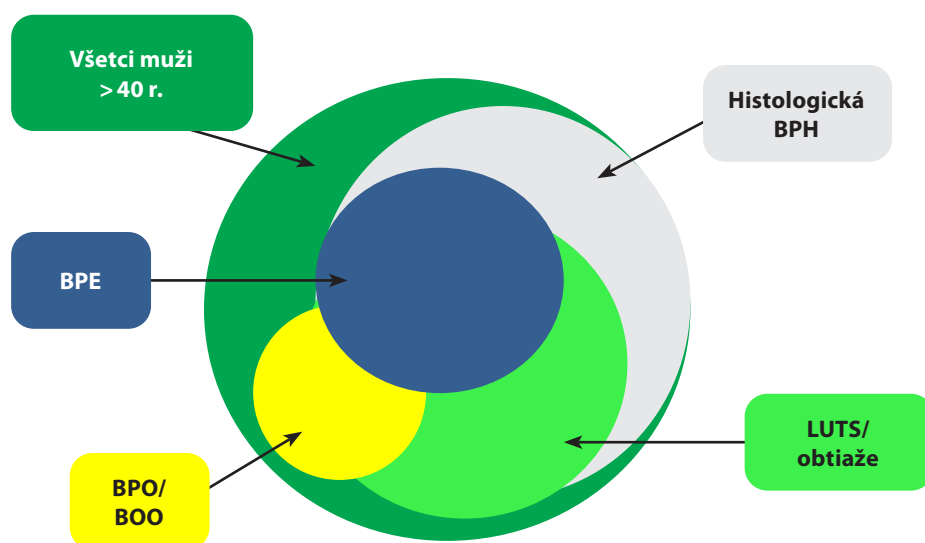
**symptómy vyprázdňovania moču sa vyskytujú počas mikcie a patria sem: slabý prúd moču, vejárovité („roztrieštené“) močenie, prerušovaný prúd moču, oneskorený štart močenia, tlačenie počas močenia, terminálny „dribling“ moču

***postmikčné symptómy môžu byť prítomné po vymočení sa a zahŕňajú: pocit neúplného vyprázdnenia močového mechúra, postmikčné odkvapkavanie moču
IMC – infekcia močových ciest

lúčenie karcinómu prostaty (KP) a základné neurologické vyšetrenie; **3. stanovenie sérovej hodnoty PSA** (prostatického špecifického antigénu) na vylúčenie KP a kreatinínu (na zhodnotenie funkcie obličiek); **4. vyšetrenie moču** (na vylúčenie IMC, karcinómu močového mechúra a pod.); **5. uroflowmetria** – stanovenie „sily“ prúdu moču pri mikcii (Q_{max}); **6. zhodnotenie postmikčného reziduálneho moču** (PVR – post void residual), najčastejšie ultrasonograficky – väčší (> 200 ml) objem PVR signalizuje dysfunkciu močového mechúra a menej priaznivý efekt následnej liečby (1, 3, 4).

Dotazník IPSS, ktorý zahŕňa aj hodnotenie kvality života (QoL – quality of life), je dôležitý nielen na úvodné posúdenie závažnosti príznakov, ale aj na stanovenie efektivity liečby BHP. Zlepšenie o tri a viac bodov sa všeobecne považuje za klinicky významný parameter účinnosti aplikovanej terapie (1, 3, 4).

BHP je progresívne ochorenie, čo sa prejavuje klinicky (zhoršenie príznakov/kvality života a prúdu moču, zväčšenie objemu prostaty) a výskytom komplikácií (retencia moču, potreba chirurgického riešenia BHP, recidivujúce IMC, konkrementy močového mechúra, inkontinencia moču, renálna insuficiencia, dysfunkcia mechúra atď.). V predošlých štúdiách boli kvantifikované aj niektoré rizikové faktory pre progresiu LUTS/ BHP, napr. objem prostaty ≥ 30 –40 ml a PSA v sére $\geq 1,4/1,6$ ng/ml; vyšší

Obr. 1. Podoby a zložitosť vzťahov histologickej benígnej hyperplázie prostaty a následných anatomických/funkčných stavov a z toho vyplývajúcej možnej klinickej symptomatológie (2)

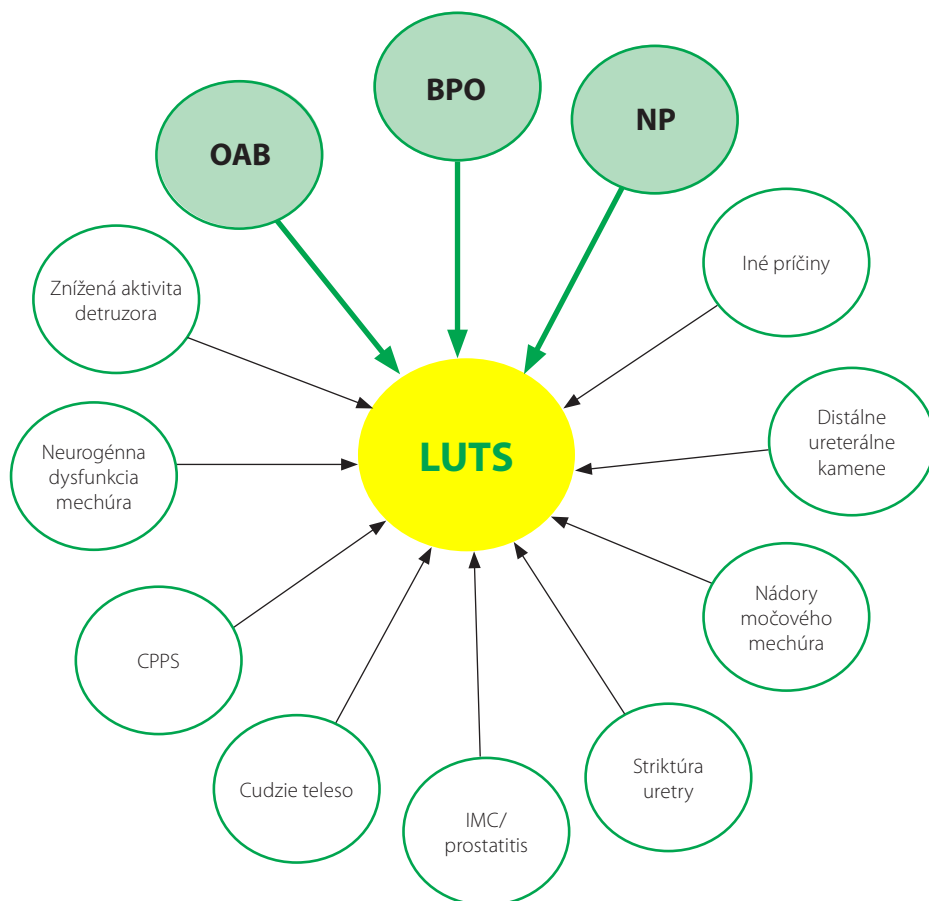
*Vývoj LUTS je multifaktorový proces: nie všetci muži s histologickou BPH/BPE musia mať BPO a klinické príznaky. U starších mužov (> 65 rokov) s BPH bola nadmerná aktivita detruzora (DO – detrusor overactivity) preukázaná u 60 %, BPO len u 30–40 % a znížená aktivita detruzora (DUA – detrusor underactivity) u 11–40 %; príznaky hyperaktívneho močového mechúra (OAB – overactive bladder) boli prítomné u 75 % starších pacientov s LUTS/ BPH, pričom temer u polovice z nich bol OAB nedostatočne diagnostikovaný, a teda aj neadekvátne liečený; zatiaľ neexistuje žiadna spoľahlivá farmakoterapia hypoaktívneho močového mechúra (UAB – underactive bladder).

BPH – benígna prostatická hyperplázia, BPE – benign prostatic enlargement (benígne zväčšenie prostaty), BPO – benign prostatic obstruction (benígna prostatická obštrukcia), BOO – bladder outlet obstruction (obštrukcia krčka močového mechúra), LUTS – lower urinary tract symptoms (príznaky dolných močových ciest)*

vek (> 62 rokov); znížená Q_{max} (< 10 ml/s); vyšší objem PVR (> 40 ml); závažnejšie LUTS (IPSS > 17 bodov); prípadne zhoršenie IPSS o ≥ 4 body nad počiatočnú hodnotu; ďalej výskyt akútnej retencie moču (AUR – acute urinary retention), inkontinencie moču, obličkovej

nedostatočnosti, recidivujúcej IMC (1, 2, 3, 4, 5). Na základe rizikových faktorov boli vypracované nové multivariabilné prediktívne modely, ktoré vyjadrujú nielen možnosť progresie, ale súčasne predpovedajú (aj graficky) pravdepodobnosť efektivity farmakoterapie BHP, a to až

Obr. 2. Multifaktorová etiológia príznakov dolných močových ciest (1)



LUTS – lower urinary tract symptoms (príznaky dolných močových ciest)

BPO – benigná prostatická obštrukcia (potvrdená urodynamicky a histologicky)

OAB – overactive bladder (hyperaktívny močový mechúr)

NP – nočná polyúria (u zdravých jedincov vo veku 20–35 rokov tvorí nočná diuréza okolo 4–14 % z celkového 24-hodinového moču a ako NP sa označuje diuréza > 20 % z celkového 24-hodinového množstva moču; u starších ľudí ide o NP vtedy, ak objem vymočeného moču je > 33 % z ich celkovej 24-hodinovej diurézy)

IMC – infekcie močových ciest

CPPS – chronic pelvic pain syndrome (syndróm chronickej panvovej bolesti)

na obdobie 48 mesiacov. Aj keď sú dostupné na internete (www.bphptool.com), zatiaľ neboli dostatočne vyhodnotené v klinickej praxi (6).

U pacientov s BHP je vždy dôležité a potrebné vylúčiť aj iné možné príčiny LUTS, ako sú KP, konkrementy/cudzie telesá v močovom systéme, striktúra močovej rúry, zápaly dolných močových ciest, karcinóm močového mechúra, neurogénny močový mechúr, nočná polyúria (obrázok 2) (1).

Konzervatívna liečba mužských LUTS pri BHP

Moderný prístup k prijímaniu rozhodnutí o individualizovanej liečbe BHP musí zvažovať závažnosť/typ LUTS a ich vplyv na QoL; prítomnosť/nepriťomnosť komplikácií a súbežných ochorení (kardiovaskulárne ochorenia, diabetes mellitus, metabolický syndróm, erek-

tilná dysfunkcia a pod.); riziko progresie BHP; preferencie očakávania dobre informovaného pacienta. Muži so strednými (IPSS 8–19) až závažnými (IPSS 20–35) príznakmi a pri vyššom skóre (4–6) zhodnocujúcim ich QoL potrebujú nejakú formu terapie BHP. Po odporúčanej základnej diagnostike sa môže iniciovať v súčasnosti akceptovaná medikamentózna terapia LUTS/BHP – buď ako monoterapia, alebo v kombináciách, pričom sa priebežne skúmajú a vyvíjajú ďalšie liečivá (1, 2, 3, 4, 7).

Mužov s miernymi symptómami (IPSS 1–7) je vhodné sledovať, teda nie liečiť medikamentózne ani chirurgicky. Súčasťou je pravidelné monitorovanie pacienta a rady týkajúce sa životného štýlu (zníženie príjmu tekutín v určitom čase s cieľom znížiť frekvenciu močenia, napr. pred spaním, odporúčaný denný príjem tekutín 1500 ml by sa nemal redukovať,

obmedzenie príjmu alkoholu a kofeínu, tréningovanie močového mechúra, optimalizácia podávania súbežnej medicíny – napr. diuretik, liečby obštipácie a pod.). Zmeny životosprávy je možné odporúčať mužom s LUTS pred alebo spolu s inou liečbou BHP (napr. farmakoterapiou) (1, 3).

Farmakologická monoterapia

Antagonisty alfa1 adrenoreceptorov (alfa1 blokátory – A1B)

A1B inhibujú účinok endogénne uvoľňovaného noradrenalínu na bunky hladkého svalstva v prostate a tým spôsobujú zníženie napätia (tonusu) v oblasti predstojnej žľazy a krčka močového mechúra. Dominantnú úlohu v tomto procese zohrávajú tzv. α_1A adrenoreceptory. Lokalizácia alfa adrenoreceptorov (nielen α_1A , ale aj α_1B a α_1D) mimo prostatického tkaniva (napr. v močovom mechúre, v mieche, centrálnom nervovom systéme (CNS), cievach) je zrejme zodpovedná za vznik nežiaducich účinkov A1B. Súčasný koncept uprednostňuje na bežné terapeutické použitie selektívne antagonisy α_1A adrenoreceptorov (tamsulosín, silodosín). Stále však zostáva nezodpovedaná otázka, či α_1A selektivita je jediným a hlavným faktorom determinujúcim dobrú tolerabilitu lieku, a preto sa predpokladajú aj iné mechanizmy účinku týchto liečiv (1, 2, 3).

Dostupné sú lieky **alfuzosín, doxazosín, silodosín, tamsulosín, terazosín, naftopidil** (používaný len v ázijských krajinách). A1B existujú v rôznych formuláciách a väčšinou s aplikáciou raz denne (tabuľka 2) (1, 8). Nepriamo, ale aj limitované priame porovnanie medzi jednotlivými A1B preukázali, že všetky vyššie spomenuté medikamenty majú pri vhodnom dávkovaní podobnú účinnosť. Klinické štúdie potvrdili, že A1B redukujú IPSS o 35–40 %, zvyšujú maximálny prietok moču (Q_{max}) o 20–25 %. 60–80 % pacientov priaznivo reaguje na liečbu, a to už po 4–14 dňoch (tabuľka 3) (9). Účinnosť A1B nezávisí od veľkosti prostaty. V dlhodobých štúdiách sa dokázalo, že táto skupina liekov neredukuje objem prostatickej žľazy a nepredchádza vzniku AUR – čiže časť pacientov bude musieť byť (skôr či neskôr) chirurgicky liečená pre BHP (1, 3, 10). A1B sú

Obr. 3. Medzinárodná stupnica prostatických príznakov (IPSS) (1)

	Vôbec nie	Asi v jednom z piatich prípadov	Menej ako v polovici prípadov	Asi polovici prípadov	Vo vyše ako polovici prípadov	Takmer vždy	
Ako často ste v priebehu posledných štyroch týždňov mali po vymočení pocit nevyprázdneného mechúra?	0	1	2	3	4	5	
Ako často ste v priebehu posledných štyroch týždňov muselo močiť skôr ako o dve hodiny po predchádzajúcom vymočení?	0	1	2	3	4	5	
Ako často ste v priebehu posledných štyroch týždňov pozorovali, že ste močenie niekoľko krát prerušili a znovu začali?	0	1	2	3	4	5	
Ako často ste v priebehu posledných štyroch týždňov močenie len s ťažkosťami oddialili?	0	1	2	3	4	5	
Ako často ste v priebehu posledných štyroch týždňov mali slabý prúd moču?	0	1	2	3	4	5	
Ako často ste v priebehu posledných štyroch týždňov museli pred začatím močenia tlačiť?	0	1	2	3	4	5	
Koľkokrát v priebehu posledných štyroch týždňov ste museli v noci kvôli močeniu vstávať? (priemerne za noc)	Vôbec nie	Raz	Dva razy	Tri razy	Štyri razy	Päť krát a viac	
Hodnotenie kvality života podľa ťažkostí: Ako by ste sa cítili, keby ste mali mať v budúcnosti rovnaké ťažkosti s močením ako v súčasnosti?	Výborne	Dobre	Prevažne dobre	Striedavo	Prevažne zle	Zle	Neznesiteľne
	0	1	2	3	4	5	6

IPSS – International Prostate Symptom Score

Odpovediam na otázky sú priradené body od 0 do 5, klasifikácia mikčných príznakov: 1–7 (mierne príznaky), 8–19 (stredne závažné príznaky), 20–35 (závažné príznaky).

Kvalita života posúdená len jednou otázkou: odpovede sa pohybujú od „výborne“ po „neznesiteľne“ (alebo od 0 do 6), závažnejšie obťažovanie (3 až 6 pri otázke číslo 8 vyjadruje potrebu liečby).

Uskladňovacie príznaky (otázky 2, 4, 7) sú spojené s väčšou závažnosťou a diskomfortom pre pacienta v porovnaní so symptómami vyprázdňovania moču.Zníženie IPSS (otázky 1 až 7) o ≥ 3 body v priebehu liečby vyjadruje zmiernenie príznakov a bežne je spojené so zlepšením kvality života.

dlhodobu (minimálne 4 roky) efektívnejšiu u mužov s objemovo menšími prostatami (< 40 ml). Odporúča sa kontinuálna, dlhodobá terapia A1B, pretože prerušenie aplikácie vedie k relapsu príznakov väčšinou už v priebehu prvých troch mesiacov po vysadení liečby. Intermitentné použitie A1B je možno akceptovateľné u pacientov so symptómami s kolísajúcou (fluktuujúcou) intenzitou. Údaje o efekte dlhšieho prerušenia úspešnej liečby A1B u mužov s LUTS/BHP však chýbajú (1, 3, 11). Najčastejšími (u 5–15 % liečených jedincov) vedľajšími účinkami A1B sú asténia, závraty, ortostatická hypotenzia s vyšším rizikom pádov a s nimi spojených úrazov, abnormálna ejakulácia a pod. Vazodilatačné nežiaduce účinky sú výraznejšie pri doxazosíne a terazosíne. Pozorovalo sa, že pacienti s kardiovaskulárnymi sprievodnými ochoreniami a/alebo vazoaktívnou súbežnou medicínou sú vnímavejší na vazodilatačné efekty vyvolané A1B (1, 3, 5). V súvislosti s operáciou katarakty bol nedávno zaznamenaný tzv. IFIS (intraoperative floppy iris syndrome), a to hlavne v spojitosti s tamsulosínom, ale zvýšené riziko IFIS platí pre všetky A1B. Riziko je potrebné zvážiť pred chirurgickým riešením sivého zákalu na oftalmologickom oddelení (1, 3).

Tab. 2. Farmakokinetické vlastnosti a štandardné dávky alfa1 blokátorov* určených na liečbu benígnej hyperplázie prostaty (1, 8)

Liek	t_{max} (hodiny)	$t_{1/2}$ (hodiny)	Odporúčaná denná dávka
Alfuzosín IR	1,5	4–6	3 × 2,5 mg
Alfuzosín SR	3	8	2 × 5 mg
Alfuzosín XL	9	11	1 × 10 mg
Doxazosín IR	2–3	20	1 × 2–8 mg
Doxazosín GITS	8–12	20	1 × 4–8 mg
Naftopidil**	$2,20 \pm 1,04$	$13,2 \pm 5,4$	25–75 mg/deň
Tamsulosín MR	6	10–13	1 × 0,4 mg
Tamsulosín OCAS	4–6	14–15	1 × 0,4 mg
Terazosín	1–2	8–14	1 × 5–10 mg
Silodosín	2,5	11–18	1 × 4–8 mg

*uvedené v abecednom poradí

**schválený v Japonsku v roku 2011, dostupný/predávaný iba v ázijských krajinách; predklinické štúdie ukázali trojnásobne vyššiu selektivitu pre α_{1D} adrenoreceptory v porovnaní s α_{1A} adrenoreceptormi, efektívnosť rovnaká v porovnaní s tamsulosínom pri mierne nižšom výskyte nežiaducich účinkov t_{max} – čas do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie liečiva, $t_{1/2}$ – polčas eliminácie liečiva, IR – immediate release (okamžité/bezprostredné uvoľnenie), SR – sustained release (predĺžené uvoľňovanie), GITS – gastrointestinal therapeutic system (gastrointestinálny liečebný systém), MR – modified release (upravené/modifikované uvoľňovanie), OCAS – oral controlled absorption system (orálny kontrolovaný absorpčný systém)

A1B sú liekmi prvej voľby u mužov s LUTS/BHP a sú vhodné pre jedincov so stredne závažnými a závažnými LUTS (1).

Inhibítory 5-alfa reduktázy (5-ARI)

5-ARI (5-alpha reductase inhibitors) indukujú apoptózu v prostatických epiteliálnych bunkách znížením vplyvu androgénov inhibíciou enzýmu 5-alfa reduktázy, čo vedie k redukcii: objemu prostaty a hladiny cirkulujúceho PSA o 50 % po 6–12 mesiacoch liečby.

Zníženie objemu prostaty môže byť výraznejšie po dlhšie trvajúcej liečbe (1, 3).

Dostupné lieky sú **finasterid**, **dutasterid**. Klinické účinky v porovnaní s placebom sú viditeľné po 6–12 mesiacoch kontinuálnej terapie. Po dvoch až štyroch rokoch liečby 5-ARI redukujú LUTS (IPSS) o 15–30 %, objem prostaty o 18–28 % a zvyšujú Q_{max} o 1,5–2 ml/s u pacientov s BHP (1, 3, 5). Maximálny prospech bol zaznamenaný najskôr až po 3 (6) až 12 mesiacoch liečby u mužov s väčšími

Tab. 3. Metaanalýza viacerých randomizovaných klinických štúdií farmakoterapie príznakov dolných močových ciest u mužov s benígnou hyperpláziou prostaty s hodnotením efektivity a vplyvu na možnú progresiu ochorenia (9)

Liečba	Rýchlosť nástupu účinku	LUTS (IPSS)	Uroflowmetria (Q max.)	Veľkosť prostaty	PVR	Progresia ochorenia
A1B	dni	++ (-31 % až 48,2 %)	++ (+1,4 až +3,2 ml/s)	-	-/+ (-17 % až -39 %)	+++ (symptómy)
5-ARI	mesiace	+ (-13 % až -38,6 %)	++ (+1,4 až +2,2 ml/s)	+ až ++ (-15 % až -28 %)	-	+++ (retencia)
AMR Agonisty beta3 receptorov (mirabegron)	dni/týždne dni	++ (uskladňovacie príznaky) (-35,3 % až -54 %)	-	-	+ (0 až +49 ml)	?
I-PDE5 (tadalafil)	dni	++ (-17 % až -37 %)	-/+	-	-/+ (+9 až -19 ml)	?
A1B + 5-ARI	dni	++ (-38 % až -49,7 %)	++ (+2,3 až +3,8 ml/s)	+ až ++ (-11,9 % až -27,3 %)	-/+	+++ (symptómy + retencia)
A1B + AMR/mirabegron	dni	++ (-31,8 % až -66,4 %)	++	-		?

- žiadny vplyv, + mierny vplyv, ++ stredný (stredne silný) vplyv, +++ významný vplyv, ++++ veľmi významný vplyv, ? nie je známe

- zníženie (minus), + zvýšenie (plus), LUTS – lower urinary tract symptoms (príznaky dolných močových ciest), IPSS – International prostate symptom score (Medzinárodná stupnica prostatických príznakov), Q_{max} – maximálny prúd moču stanovený uroflowmetricky, PVR – postvoid residual urine (postmikčný reziduálny moč), A1B – alfa1 blokátory (antagonisty alfa1 adrenoreceptorov), 5-ARI – 5-alpha reductase inhibitors (inhibítory 5-alfa reduktázy), AMR – antagonisty muskarínových receptorov (antimuskariniká, anticholínergiká) I-PDE5 – inhibitors phosphodiesterase type 5 (inhibítory fosfodiesterázy 5. typu)

(> 30–40 ml) prostatami (tabuľka 3) (9). Platí, že čím vyšší je objem BHP, tým lepšia efektívnosť terapie sa dosiahne. Komparatívne štúdie s A1B preukázali, že 5-ARI zlepšujú symptómy pomalšie a v prípade finasteridu aj trochu menej efektívne (1, 12). 5-ARI môžu zmeniť prirodzený priebeh BHP, a preto pri dlhodobej (> 1 rok) liečbe redukovávajú riziko AUR alebo potrebu chirurgického výkonu najmä na prostatách s objemom > 40 ml (1, 3, 5). Presný mechanizmus účinku 5-ARI v znížení progresie BPH však nie je ešte celkom objasnený. Vplyv 5-ARI (napr. 50% zníženie sérovej hodnoty PSA) je potrebné vziať do úvahy pri diferenciálnej diagnostike KP. 5-ARI môžu ďalej redukovávať stratu krvi pri operácii BHP, pravdepodobne v dôsledku vplyvu na vaskularizáciu prostaty (1, 13). Medzi najčastejšie (u približne 12 % liečených) nežiaduce účinky 5-ARI patria: znížené libido, erektilná dysfunkcia (ED), poruchy ejakulácie, znížená tvorba semena, gynekomastia, zvýšenie rizika iniciácie diabetes mellitus a pod. Incidencia vedľajších efektov terapie však klesá úmerne s dĺžkou aplikácie 5-ARI. Liečba 5-ARI sa môže spájať s vyšším výskytom KP vysokého stupňa, hoci nebola dokázaná žiadna príčinná súvislosť. Pravidelné kontroly PSA sú nutnosťou, pričom je potrebné mať na pamäti 50% zníženie sérovej hodnoty PSA vplyvom 5-ARI terapie (1, 3, 5).

5-ARI sú určené pre mužov so stredne závažnými a závažnými LUTS/BHP a objemovo zväčšenou prostatou (> 30–40 ml).

V dôsledku pomalšieho nástupu účinku (o ktorom by pacienti mali byť vopred informovaní) sú 5-ARI vhodné len na **dlhodobú terapiu** a častokrát v kombinácii s inými liečivami BHP (1).

Antagonisty muskarínových receptorov (AMR – antimuskariniká)

AMR sú v súčasnosti základom liečby OAB a v minulosti boli testované skôr u žien ako u mužov. Farmakologická inhibícia muskarínových (M) receptorov znižuje (redukuje) neželanú kontrakciu hladkých svalových buniek močového mechúra v štádiu jeho relaxácie. Existuje 5 podtypov M receptorov (M₁ až M₅), z ktorých M₂ a M₃ prevládajú v detruzore, pričom podtyp M₂ je početnejší, ale M₃ je funkčne dôležitejší pri kontrakciách močového mechúra.

M receptory sú však prítomné aj na iných typoch buniek a v iných orgánoch (slinné žľazy, CNS atď.), z čoho potom môžu rezultovať nežiaduce účinky AMR terapie (1, 14).

Dostupné lieky sú **darifenacín, fesoterodín, oxybutynín, propiverín, solifenacín, tolterodín, tropsium, imidafenacín** (zatiaľ prístupný len v niektorých ázijských krajinách). AMR (alebo aj anticholínergiká) sa líšia svojimi farmakologickými profilmi (napr. afinitou k M receptoru a jeho podtypu, iným/zmiešaným spôsobom účinku a pod.) a farmakokinetickými vlastnosťami (napr. eliminačný polčas, rozpustnosť v lipidoch, prechod cez hematoencefalickú bariéru – HEB) (tabuľka 4) (15). Tieto lieky sú indikované v liečbe príznakov OAB, ktoré bývajú prítomné aj u mužov s BHP (2, 3, 4, 8). AMR

Tab. 4. Perorálne antimuskarínové lieky (antimuskariniká)* používané aj u mužov s benígnou hyperpláziou prostaty s prevažne uskladňovacími príznakmi dolných močových ciest (hyperaktívnym močovým mechúrom) (15)

Liek	Iniciálny (začiatkový) dávkovací režim**	Eskalácia (zvýšenie) dávky**
Darifenacín	7,5 mg	15 mg
Fesoterodín	4 mg	8 mg
Imidafenacín***	0,1 mg 2x denne	0,2 mg 2x denne
Oxybutynín****	10 mg ER alebo 5 mg IR 2 alebo 3x denne	15–20 mg ER alebo 5 mg 4x denne
Propiverín****	30 mg ER alebo 15 mg IR 2x denne	45 mg ER alebo 15 mg IR 3x denne
Solifenacín	5 mg	10 mg
Tolterodín	4 mg ER alebo 2 mg IR 2x denne	nehodnotené
Tropsium	60 mg ER alebo 20 mg 2x denne	nehodnotené

*v abecednom poradí

**odporúčaná úvodná dávka u dospelých osôb bez poškodenia funkcie pečene alebo obličiek; režimy dávkovania sú jedenkrát denne, pokiaľ nie je uvedené inak

***zatiaľ dostupný len v Japonsku a v niektorých krajinách Ázie

****látka so zmiešaným mechanizmom účinku, ale s prevládajúcim antimuskarínovým efektom
ER – extended release (predĺžené uvoľňovanie), IR – immediate release (okamžité uvoľnenie)

signifikantne znižujú frekvenciu močenia ako cez deň, tak aj v noci, redukujú nepríjemný pocit urgencie na mikciu a výskyt urgentnej inkontinencie moču (UUI – urgent urinary incontinence), zlepšujú IPSS a QoL u mužov s uskladňovacími (OAB) symptómami (tabuľka 3) (9). Vyšší efekt AMR bol potvrdený u mužov s objemovo (< 30 ml) menšími prostatami (1, 3). Najčastejšími nežiaducimi účinkami AMR sú suchosť v ústach (xerostómia u 16 %), obštipácia, ťažkosti s močením až retencia moču (najmä v prvých dvoch týždňoch terapie u mužov > 66 rokov), nazofaryngitída, závraty, znížené potenie, suché oči, svrbenie, tachykardia, somnolencia, cefalea. Menej selektívne AMR aplikované v staršej populácii môžu zvýšiť riziko centrálnych nežiaducich účinkov (kognitívne poruchy, demencia). U mužov s podozrením na BOO/BHP je potrebné tieto lieky predpisovať s opatrnosťou a pri pravidelnom hodnotení IPSS a objemu PVR (1, 3, 5, 16). AMR sú kontraindikované pri retencii moču (vrátane PVR > 150–200 ml), zníženej gastrointestinálnej motility (najmä atónii žalúdka) a glaukóme s úzkym uhlom. Rozlišovanie medzi glaukómom s otvoreným a úzkym uhlom je zásadné a môže vyžadovať oftalmologické konzílium. Lepšiu znášanlivosť vykazujú perorálne AMR s vhodne zmenenou farmakokinetikou, napr. s predĺženým uvoľňovaním (ER – extended release), alebo iný spôsob ich aplikácie (transdermálne a pod.) (1, 3, 5, 15, 17, 18, 19).

AMR sú určené predovšetkým pacientom so stredne závažnými až závažnými LUTS, u ktorých prevládajú príznaky z uskladnenia moču. Zvýšená opatrnosť je potrebná pri prítomnosti BOO (1).

Beta3 agonisty (B3AG)

B3AG aktiváciou sympatika podporujú relaxáciu detruzora (počas uskladňovacej fázy mikčného cyklu) stimuláciou beta3 adrenoceptorov, ktoré sú prevládajúcimi beta receptormi exprimovanými v bunkách hladkého svalstva močového mechúra. V dôsledku iného mechanizmu účinku nemajú B3AG typické AMR vedľajšie účinky (1, 3, 5, 15, 17).

Dostupné lieky sú **mirabegron**, **vibegron** (zatiaľ schválený v Japonsku a USA). **Mirabegron** (50 mg/deň) preukázal vý-

znamnú účinnosť pri liečbe OAB príznakov (zníženie frekvencie močenia, urgencie, UUI, ako aj zlepšenie vnímania prínosu terapie pacientom samotným) (tabuľka 3) (9). V niektorých krajinách je k dispozícii aj 25 mg tabletky, ale s menším efektom u pacientov s BPO. Priaznivé výsledky (efektivita a bezpečnosť) boli zaznamenané mužov aj žien bez ohľadu, či už boli/neboli liečení AMR, u starších osôb (> 65 rokov) a aj u mužov s BOO v dôsledku BHP. Mirabegron neovplyvňuje subjektívne a ani objektívne (urodynamické) parametre vyprázdňovania mechúra (prúd moču, PVR). Určite je dobrou voľbou pri neúčinnosti AMR a aj u starších pacientov, ktorí majú alebo sú vystavení riziku rozvoja kognitívnej dysfunkcie, pretože je len minimálna pravdepodobnosť jeho prechodu cez HEB (1, 20). Najčastejšie zaznamenané vedľajšie účinky: hypertenzia (7,3 %), nazofaryngitída (3,4 %), IMC (3 %), cefalea. Pre dobrú toleranciu liečiva až 54 % pacientov pokračuje v kontinuálnej terapii aj po 12 mesiacoch nepretržitej aplikácie. Mirabegron je kontraindikovaný u osôb so závažnou, nekontrolovanou hypertenziou (systolický tlak \geq 180 mmHg/diastolický tlak \geq 110 mmHg). Pri užívaní sa odporúča pravidelné meranie krvného tlaku. Opatrnosť je potrebná u pacientov užívajúcich β_1 blokátory (napr. metoprolol) (1, 3, 5, 15).

Vibegron je nový, vysokopotentný B3AG s 9000-krát vyššou selektivitou k β_3 adrenoceptorom v porovnaní s β_1 a β_2 adrenoceptorom, čo môže napovedať, že bude mať len veľmi malý účinok na hladké svalstvo srdca a ciev (1, 3, 5). Experimentálne práce na zvieracích modeloch naznačujú, že vibegron nepreniká HEB a potenciálne neexistujú vedľajšie CNS účinky vo forme demencie alebo kognitívnej poruchy. Nedávno bol schválený v Japonsku (50 mg per os/deň) a tiež v USA (75 mg/24 deň) (15). V doteraz dostupných štúdiách potvrdil účinnosť (zníženie polakizúrie, noktúrie a UUI) podobnú, aká sa zaznamenala pri mirabegrone, ale s ešte lepšou toleranciou (napr. hypertenzia len u 1,7 % pacientov) (1, 3, 5, 15, 21).

B3AG (zatiaľ len mirabegron) je možné použiť u mužov so stredne závažnými až závažnými LUTS/BHP, u ktorých prevládajú príznaky z uskladnenia moču (1, 15).

Inhibítory fosfodiesterázy 5. typu (I-PDE5)

I-PDE5 (inhibitors phosphodiesterase type 5) zvyšujú intracelulárnu koncentráciu cyklického guanozín monofosfátu (cGMP) blokovaním efektu enzýmu PDE5 (fosfodiesteráza 5. typu). Doteraz bolo identifikovaných 11 rozličných typov PDE, z ktorých PDE 4 a 5 sú predominantne prítomné v prechodnej zóne prostaty, v močovom mechúre a v uretre. Ich inhibíciou následne prichádza k zníženiu tonusu svalstva prostaty, močovej rúry, detruzora a penisu, ako aj k ďalším efektom v dolných močových cestách a mieche (zmena prenosu nervových vzruchov, zvýšenie krvnej perfúzie a oxygenácie, zníženie intenzity chronického zápalu) (1, 3, 5, 22). Tieto účinky sa donedávna úspešne terapeuticky využívali len u mužov s ED, ale efektivita sa už potvrdila aj u pacientov s LUTS/BHP.

Dostupný a zatiaľ jediný liek schválený na aplikáciu u mužov s LUTS/BHP je **tadalafil**. I-PDE5 podstatne zlepšujú IPSS o 17–35 % (rovnako symptómy z vyprázdnenia aj uskladnenia moču), ako aj erektilnú funkciu a zvyšujú QoL, ale menej ovplyvňujú Q_{max} a objem PVR (tabuľka 3) (9). Najefektívnejšie sa ukázali byť u mladších a chudších mužov so závažnejšími LUTS (1, 3, 5, 23). U mužov s LUTS/BHP sa oficiálne odporúča pravidelná denná perorálna aplikácia 5 mg tadalafilu. Pri ostatných I-PDE5 zatiaľ chýbajú dlhodobé skúsenosti v tejto indikácii, aj keď sa skúšajú najmä v kombinácii s inými skupinami liekov určených na terapiu LUTS/BHP. Najčastejšie zaznamenané nežiaduce účinky: návaly horúčavy, gastroezofagálny reflux, cefalea, dyspepsia, bolesť chrbta, upchatý nos a pod. **Tadalafil je kontraindikovaný u pacientov súčasne užívajúcich nitráty**, u mužov: s infarktom myokardu za posledných 90 dní, s mozgovou príhodou počas posledných 6 mesiacov, s nekontrolovanou hypo- a hypertenziou, so srdcovým ochorením, u ktorých sa sexuálna aktivita neodporúča atď. (1, 3, 5).

I-PDE5 je možné použiť u mužov s BHP so stredne závažnými až závažnými LUTS s alebo bez ED (1).

Fytoterapia

Fytoterapia znamená medicínske použitie rôznych extraktov z rôznych rastlín. Je

však otázne, ktoré komponenty fytopreparátov sú zodpovedné za zlepšenie symptómov LUTS. Medzi najvýznamnejšie zložky fyto-terapeutík používaných u mužov s LUTS/BHP patria fytosteroly, β -sitosterol, masné kyseliny a lektín. *In vitro* štúdie ukázali, že rastliny môžu pôsobiť viacerými (protizápalový, antiandrogénový, estrogénovými, antimuskarínovými) mechanizmami, avšak tieto poznatky neboli potvrdené *in vivo*. Aj preto **presný spôsob účinku fytopreparátov zostáva nejasný!** (1, 3, 5).

Dostupné lieky: *Serenoa repens* (trpasličia palma) extrahovaná hexánom je jediným liekom tejto skupiny, ktorý Európska urologická spoločnosť (EAU – European Association of Urology) odporúča na terapiu miernych LUTS/BHP. Nespornou výhodou fyto-terapie je minimum vedľajších účinkov (medzi najčastejšie patria gastrointestinálne ťažkosti) a určitý potenciál v kombinácii s inými skupinami liekov BHP (1, 24, 25, 26).

Zatiaľ nie je možné urobiť jednoznačné, špecifické odporúčania týkajúce sa fyto-terapie u mužov s LUTS v dôsledku heterogenity rastlinných produktov a tiež pre

metodologické problémy súvisiace s metaanalýzou štúdií (1).

Farmakologická kombinovaná liečba

Kombinácie vhodných liekov predstavujú významnú možnosť zlepšenia efektivity liečby LUTS/BHP. Pretože liečivá z jednotlivých skupín pôsobia prostredníctvom odlišných mechanizmov, tak sa očakáva, že ich kombinácia poskytne väčší prospech.

Alfa1 blokátory (A1B) + inhibítory 5-alfa reduktázy (5-ARI)

Súčasná aplikácia A1B s 5-ARI kombinuje rôzne mechanizmy účinku týchto dvoch skupín liekov s cieľom dosiahnuť synergický efekt v zlepšení príznakov a prevencii progresie BHP. Klinický účinok A1B sa dosiahne v priebehu niekoľkých hodín až dní po aplikácii, kým 5-ARI potrebujú na pozitívny efekt niekoľko mesiacov. Výsledky z krátkodobých štúdií (6–12 mesiacov) ukázali, že A1B je účinnejší v zlepšení symptómov a kombinovaná liečba nebola lepšia ako monoterapia A1B (1, 3, 5). V protiklade

s krátkodobými štúdiami dlhodobé dáta potvrdili, že kombinovaná liečba je lepšia v porovnaní s monoterapiami v zlepšení symptómov a Q_{max} a v porovnaní s A1B v znížení rizika AUR a potreby chirurgického výkonu pre BHP (tabuľka 3) (9). Vysadenie A1B po 6 mesiacoch kombinovanej terapie je možné zväziť u mužov iniciálne so stredne závažnými LUTS (IPSS 8 až 19). Ukazuje sa však, že pacienti so závažnými symptómami (IPSS ≥ 20) na začiatku liečby mali prospech z dlhšie trvajúcej kombinovanej terapie. Kombinovaná liečba v porovnaní s monoterapiou A1B alebo 5-ARI vedie k výraznejšiemu zlepšeniu LUTS, k zvýšeniu Q_{max} a k oveľa významnejšej prevencii progresie BHP, ale súčasne sa spája s väčším výskytom nežiaducich účinkov (1, 3, 5, 27, 28).

Kombinovaná liečba by sa preto mala používať primárne a oveľa častejšie u mužov so stredne závažnými až závažnými LUTS a s rizikom progresie BHP (väčší objem prostaty > 30 až 40 ml, vyššia koncentrácia PSA v sére, znížený Q_{max} a pod.). **Kombinácia A1B + 5-ARI sa neodporúča ako krátkodobá terapia (< 1 rok)** (1).

Tab. 5. Vyvíjané prípravky na farmakoterapiu hyperaktívneho močového mechúra (34)

Liečivo	Molekulárne pôsobenia	Lieková zložka	Miesto pôsobenia	Effekt na aktivitu močového mechúra	Experimentálna fáza skúmania	Poznámky
DA-8010	cholinergický systém	antagonista M3 receptorov	hladké svaly močového mechúra a bunky urotelu	inhibičný	humánna fáza II	vysoko selektívne* pre močový mechúr
URO-902	veľké draslíkové kanály (BK)	plazmidový DNK vektor exprimujúci alfa podjednotku BK kanála	hladké svaly močového mechúra	inhibičný	humánna fáza I	nevýznamné vedľajšie účinky; signifikantné zníženie urgencie a epizód UUI
SN003	CRF peptidy a receptory	reverzibilný antagonist CRF I	CNS (pontínne mikčné centrum)	inhibičný	experimentálna (potkany s DO)	zlepšené cystometrické parametre
KPR-5714	kanály TRPM8	antagonista TRPM8	PNS (afferentné nervy močového mechúra)	inhibičný	experimentálna (zvieratá)	kombinácia KPR-5714 a B3AG alebo AMR aditívne znižuje kontrakcie močového mechúra a frekvenciu mikcií
O-1602	kanabinoidné receptory	agonista GPR55 a GPR18	močový mechúr	inhibičný	experimentálna (potkany)	zmiernenie DO bez narušenia funkcie vyprázdňovania
Retigabín	napäťovo riadené draslíkové kanály (Kvs)	aktivátor kanála Kv7	bunky hladkého svalstva močového mechúra	inhibičný	experimentálna (potkany)	inhibícia frekvencie RBCs a mechanosenzitívnych primárnych aferentných aktivít mechúra
Eliapixant	rodina purínových receptov P2	antagonista P2X3 receptora	močový mechúr a PNS (senzorické nervy močového mechúra)	inhibičný	experimentálna (potkany) humánna fáza I	antagonizácia nadmernej aktivity močového mechúra u potkanov; výskum na ľuďoch pokračuje

*oveľa selektívnejšie v porovnaní s efektom na slinné žľazy, črevo a srdce

M3 – muskarínový receptor podtyp 3, BK channels – big potassium kanály (veľké káliové/ draslíkové kanály), DNK – deoxyribonukleová kyselina, UUI – urgency urinary incontinence (urgentná inkontinencia moču), CRF – corticotropin releasing factor (faktor uvoľňujúci kortikotropín), CNS – centrálny nervový systém, DO – detrusor overactivity (nadmerná aktivita detruzora), TRPM – transient receptor potential cation channels subfamily M (melastatin) – prechodný receptorový potenciál kationových kanálov podrodiny M (melastatín), PNS – periférny nervový systém, B3AG – beta3 agonisty (agonisty beta3 adrenergických receptorov), AMR – antimuskariniká, GPR – G protein coupled receptor (receptor spojený s G proteínom), RBCs – rhythmic bladder contractions (rytmické kontrakcie močového mechúra)

Alfa1 blokátory (A1B) + antimuskariniká (AMR) alebo beta3 agonisty (B3AG)

Mechanizmus účinku takejto kombinácie spočíva v dosiahnutí synergického efektu oboch skupín liekov: blokádou alfa receptorov a M receptorov alebo aktiváciou beta3 adrenoreceptorov.

Kombinácia A1B + AMR bola účinnejšia v znížení častosti močenia, redukcii noktúrie alebo v zlepšení IPSS v porovnaní s A1B alebo s placebom a signifikantne redukovala epizódy UUI a podstatne zlepšila QoL (tabuľka 3) (9). K dispozícii je napr. aj tableta s fixnou kombináciou (0,4 mg tamsulosín + 6 mg solifenacín). Nežiaduce účinky (najčastejšie xerostómia) bývajú typické pre obe použité skupiny liekov. Pri takejto kombinácii liečiv sa odporúča pravidelné meranie PVR (na posúdenie možnosti jeho zvýšenia, prípadne dôkazu retencie moču) (1, 3, 5, 29, 30). Aj B3AG mirabegron bol už úspešne (ale zatiaľ len krátkodobu) skúšaný v kombinácii s A1B tamsulosínom (31).

Kombináciu A1B + AMR/B3AG je potrebné zvážiť u pacientov so stredne závažnými až závažnými LUTS/BHP, ak nedošlo k zlepše-

niu príznakov po monoterapii. U mužov s podozrením na BOO sa odporúča opatrnosť pri predpisovaní kombinácie s využitím AMR (1).

Kombinácia alfa1 blokátora (A1B) alebo inhibítora 5-alfa reduktázy (5-ARI) + inhibítora fosfodiesterázy 5. typu (I-PDE5)

V súvislosti s dostupnými liekmi metaanalýza 5 randomizovaných klinických štúdií (A1B + 2 štúdie s tadalafilom 20 mg denne, A1B + 2 štúdie so sildenafilom 25 mg denne a A1B + 1 štúdia s vardenafilom 20 mg denne) preukázala zlepšenie IPSS o 1,8 bodov, Q_{\max} o 1,5 ml/s a dotazníka IIEF (International index of erectile function) o 3,6 bodov v porovnaní s monoterapiou A1B. Kombinácia tadalafilu (5 mg/deň) + finasteridu (5 mg/deň) potvrdila rýchle zlepšenie LUTS a QoL po 4, 12, 26 týždňoch v porovnaní s monoterapiou 5-ARI (finasteridom). Kombinácia A1B (alebo 5-ARI) + I-PDE5 je väčšinou dobre tolerovaná (1, 3, 5, 32).

Iné kombinácie liekov

V odbornej literatúre začínajú vychádzať štúdie hodnotiace dlhodobú **efektivitu**

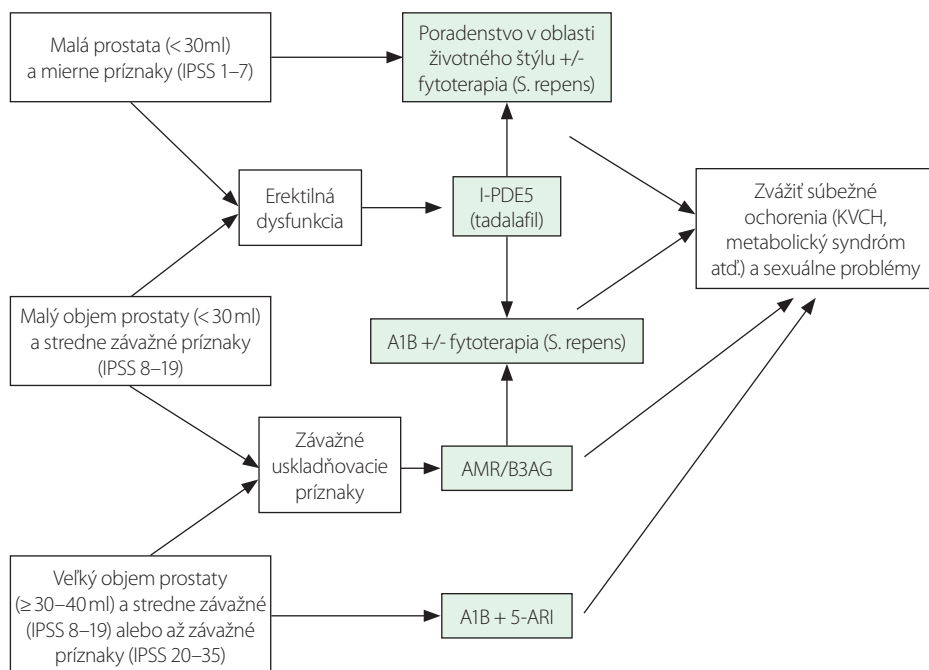
a bezpečnosť trojkombinácie liekov (napr. tamsulosín + dutasterid + AMR imidafenacín) v porovnaní s dvojkombináciou (tamsulosín + dutasterid) u mužov s LUTS/ BHP/OAB (33).

Kombinovanú (prísne individualizovanú) farmakoterapiu je vždy potrebné starostlivo zvážiť, a to najmä u starších jedincov, pretože interakcia viacerých liekov u väčšinou polymorbídnych osôb a kumulácia možných vedľajších efektov takejto terapie môže viesť skôr k zhoršeniu zdravotného stavu pacientov (1, 3, 5).

Nové lieky

V klinickom skúšaní (randomizované štúdie fázy II a III) sú v súčasnosti nasledovné lieky ovplyvňujúce: **a) prostatu** (antagonisty gonádotropín uvoľňujúceho hormónu, antagonisty estrogénových receptorov, lieky indukujúce apoptózu, vakcíny, agonisty vitamínu D, lieky ovplyvňujúce Rho kinázový systém); **b) močový mechúr** (ďalšie agonisty beta3 adrenoreceptorov – ritobegron, solabegron, kanabinoide); **c) nervový systém** (blokátory neuromuskulárnych procesov, antagonisy tachykinínových receptorov). Doteraz publikované výsledky sú však len predbežné a nedostatočné, a preto ani jeden z týchto liekov zatiaľ nie je možné používať v rutínnej klinickej praxi (tabuľka 5) (34).

Schéma 1. Súčasný, komplexný pohľad na individualizovanú liečbu príznakov dolných močových ciest u mužov s benígnou hyperpláziou prostaty (1)



IPSS – International prostate symptom score (Medzinárodná stupnica prostatických príznakov), A1B – alfa1 blokátory (antagonisty alfa1 adrenoreceptorov), 5-ARI – 5-alpha reductase inhibitors (inhibítory 5-alfa reduktázy), AMR – antagonisy muskarínových receptorov (antimuskariniká, anticholinergiká), B3AG – beta3 agonisty, I-PDE5 – inhibitors phosphodiesterase type 5 (inhibítory fosfodiesterázy 5. typu), S. repens – Serenoa repens, KVCH – kardiovaskulárne choroby

Záver

LUTS u starších mužov môžu byť spôsobené aj inými príčinami, ako je BHP, a vždy je potrebné zohľadniť komplexnosť problematiky. Starostlivá a presná diagnostika LUTS/BHP je kľúčová pre efektivitu terapie. A1B v súčasnosti predstavujú liečbu prvej línie u mužov so symptomatickou BHP, pretože primárnym terapeutickým cieľom je sanácia obťažujúcich príznakov. 5-ARI znižujú progresiu BHP a sú indikované u mužov s objemovo zväčšenými prostatami. Podstata kombinovanej farmakoterapie LUTS/BHP spočíva v dosiahnutí synergického efektu viacerých skupín liekov s cieľom zlepšiť príznaky a prevenciu progresie BHP (schéma 1) (1). Existujú všeobecne akceptované konzervatívne spôsoby liečby LUTS/BHP a ďalšie nové možnosti sa intenzívne skúmajú. Prehlbujúce sa vedomosti o danej problematike nastroľujú aj ďalšie otázky, ktoré budú zodpovedané zrejme už v blízkej budúcnosti (35, 36).

LITERATÚRA

- Gravas S, Cornu J, Gacci M, et al. EAU guidelines on management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS), incl. benign prostatic obstruction (BPO). [cited 2022 December 15]. Available from: <https://uroweb.org/guidelines>.
- Reynolds W, Strand D. Benign prostatic hyperplasia: etiology, pathophysiology, epidemiology, and natural history. In: Partin A, Dmochowski R, Kavoussi L, et al., editors. Campbell – Walsh Urology, 12th ed. Saunders Elsevier. 2021:3305-3342.
- Capogrosso P, Salonia A, Montorsi F. Evaluation and non-surgical management of benign prostatic hyperplasia. In: Partin A, Dmochowski R, Kavoussi L, et al., editors. Campbell – Walsh Urology, 12th ed. Saunders Elsevier. 2021:3343-3402.
- Marenčák J, Mosnárová A. Súčasná možnosti diagnostiky a liečby benígnej hyperplázie prostaty. Kompendium medicíny 1. 2018:2-15.
- Lerner L, McVary K, Barry M, et al. Management of lower urinary tract symptoms attributed to benign prostatic hyperplasia: AUA guideline part I – initial work-up and medical management. J Urol. 2021;206(4):806-817.
- Gravas S, Palacios-Moreno J, Thomson D, et al. Understanding treatment response in individual profiles of men with prostatic enlargement at risk of progression. Eur Urol Focus. 2022. In press <https://doi.org/10.1016/j.euf.2022.07.004>.
- Yu Z, Yan H, Xu F, et al. Efficacy and side effects of drugs commonly used for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. Front Pharmacol. 2020;11:658. doi: 10.3389/fphar.2020.00658.
- Zámečník L. Non-neurogení poruchy močení u mužů. In: Zámečník et al., editors. Moderní farmakoterapie v urologii. Maxdorf. 2019:171-185.
- Gravas S, Bach T, Drake M, et al. Treatment of non-neurogenic male LUTS. In: EAU guidelines on benign prostatic hyperplasia. Arnhem: European Association of Urology. 2017:1-54.
- Manohar Ch, Nagabhushana M, Karthikeyan V, et al. Safety and efficacy of tamsulosin, alfuzosin or silodosin as monotherapy for LUTS in BPH – a double blind randomized trial. Cent European J Urol. 2017;70(1):148-153.
- Csikós E, Horváth A, Ács K, et al. Treatment of benign prostatic hyperplasia by natural drugs. Molecules. 2021;26(23):7141. doi: 10.3390/molecules26237141.
- De Nunzio C, Brasseti A, Proietti F, et al. Dutasteride add-on therapy reduces detrusor mass in patients with benign prostatic enlargement not satisfied with alpha-adrenergic antagonist monotherapy: a single center prospective study. Neurourol Urodyn. 2017;36(8):2096-2100.
- Miernik A, Gratzke Ch. Current treatment for benign prostatic hyperplasia. Dtsch Arztebl Int. 2020;117(49):843-854.
- Reynolds W, Cohn J. Overactive bladder. In: Partin A, Dmochowski R, Kavoussi L et al., editors. Campbell – Walsh Urology, 12th ed. Saunders Elsevier. 2021:2637-2649.
- Kreydin E, Gomes C, Cruz F. Current pharmacotherapy of overactive bladder. Int Braz J Urol. 2021;47(6):1091-1107.
- Lokeshwar S, Harper B, Webb E, et al. Epidemiology and treatment modalities for the management of benign prostatic hyperplasia. Transl Androl Urol. 2019;8(5):529-539.
- Marenčák J. Farmakoterapia hyperaktívneho močového mechúra. Klin Urol. 2022;18(3): (v tlači).
- Horák A. Současná farmakoterapie benigní hyperplazie prostaty dle doporučení EAU. Urol praxi. 2021;22(3):125-132.
- Herbison P, McKenzie J. Which anticholinergic is best for people with overactive bladders? A network meta-analysis. Neurourol Urodyn. 2019;38(2):525-534.
- Nakagomi H, Mitsui T, Shimura H, et al. Mirabegron for overactive bladder in frail patients 80 years or over (HOKUTO study). BMC Urol. 2022;22(1):40. doi: 10.1186/s12894-022-00989-7.
- Staskin D, Frankel J, Varano S, et al. International-phase III, randomized, double blind, placebo and active controlled study to evaluate the safety and efficacy of vibegron in patients with symptoms of overactive bladder: EMPOWUR. J Urol. 2020;204(2):316-324.
- Marenčák J. Erektlná dysfunkcia a jej liečba. Praktické lekárnictvo. 2017;7(2):53-57.
- Pattanaik S, Mavuduru R, Panda A, et al. Phosphodiesterase inhibitors for lower urinary tract symptoms consistent with benign prostatic hyperplasia. Cochrane database Syst Rev. 2018;11(11):CD010060.
- Russo G, Scandura C, Di Mauro M, et al. Clinical efficacy of Serenoa repens versus placebo versus alpha-blockers for the treatment of lower urinary tract symptoms/benign prostatic enlargement: a systematic review and network meta-analysis of randomised placebo-controlled clinical trials. Eur Urol Foc. 2021;7(2):420-431.
- Nagsubramanian S, John N, Antonisami B, et al. Tamsulosin and placebo vs. tamsulosin and tadalafil in male lower urinary tract symptoms: a double-blinded, randomised controlled trial. BJU Int. 2020;125(5):718-724.
- De Nunzio C, Salonia A, Gacci M, et al. The role of combination therapy with alpha-blockers and hexanic extract Serenoa repens in the treatment of LUTS/BPH. J Clin Med. 2022;11(23):7169. doi: 10.3390/jcm11237169.
- Roehrborn C, Oyarzabal I, Roos E, et al. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of dutasteride and tamsulosin treatment (Duodart®) compared with watchful waiting with initiation of tamsulosin therapy if symptoms do not improve, both provided with lifestyle advice, in the management of treatment-naïve men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: 2-year CONDUCT study results. BJU Int. 2015;116(3):450-459.
- Kaplan S, Lee J, Meehan A, et al. Time course of incident adverse experiences associated with doxazosin, finasteride and combination therapy in men with benign prostatic hyperplasia: the MTOPS trial. J Urol. 2016;195(6):1825-1829.
- Gong M, Dong W, Huang G, et al. Tamsulosin combined with solifenacin versus tamsulosin monotherapy for male lower urinary tract symptoms: a meta-analysis. Curr Med Res Opin. 2015;31(9):1781-1792.
- Burgio K, Kraus S, Johnson T, et al. Effectiveness of combined behavioral and drug therapy for overactive bladder symptoms in men: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med. 2020;180(3):411-419.
- Kaplan S, Herschorn S, McVary K, et al. Efficacy and safety of mirabegron versus placebo add-on therapy in men with overactive bladder symptoms receiving tamsulosin for underlying benign prostatic hyperplasia: a randomized, phase 4 study (PLUS). J Urol. 2020;203(6):1163-1171.
- Chen P, Wang Ch, Tu Y. Combination alpha blocker and phosphodiesterase 5 inhibitor versus alpha blocker monotherapy for lower urinary tract symptoms associated with benign prostate hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. Uro Sci. 2020;31(3):99-107.
- Yamanishi T, Asakura H, Seki N, et al. A 52 – week randomized comparative study of a triple therapy (tamsulosin, dutasteride, and imidafenacin) versus a dual therapy (tamsulosin and dutasteride) in benign prostatic hyperplasia patients with overactive bladder (DlrecT Study). Eur Urol Suppl. 2017;16(3):e924.
- Khizer Z, Sadia A, Sharma R, et al. Drug delivery approaches for managing overactive bladder (OAB): a systematic review. Pharmaceuticals (Basel). 2021;14(5):409. doi: 10.3390/ph14050409.
- Peyronnet B, Brucker B, Michel M. Lower urinary tract symptoms: what's new in medical treatment? Eur Urol Foc. 2018;4(1):17-24.
- Belos T, Tzelvels L, Manolitsis I, et al. Frailty and benign prostatic hyperplasia: the thrilling underlying impact. Arch Ital Urol Androl. 2022;94(3):345-349.