

Pacienti s LUTS v centru zájmu

aneb Co zaznělo na satelitním sympoziu farmaceutické společnosti Astellas Pharma s. r. o. v rámci 70. výroční konference ČUS v Brně a měli byste to vědět

Pod vedením pana **profesora Hanuše** se sešel tým přednášejících se zadáním zpracovat přehled posledních doporučení EAU a AUA Guidelines ohledně farmakoterapie pacientů s OAB – pan **profesor Krhut**, a mLUTS – pan **doktor Tolinger**. Dále byl přizván mezioborově klinický farmakolog, pan **doktor Hartinger**, aby nám představil pohled na tuto urologii nejčastěji podávanou medikaci z poněkud jiného úhlu. Na závěr paní **doktorka Burešová** představila a diskutovala kazuistiky ilustrující možnosti cílené farmakoterapie šité na míru každému jednotlivému pacientovi. Za celý panel shrnul předsedající několik zásad, které bychom mohli zaštitit jedním slovem „**INDIVIDUALIZACE**”.

Komplexní pohled klinického farmakologa na léčbu OAB

K farmakologické léčbě OAB standardně užíváme preparáty ze dvou indikačních skupin – anticholinergika a betamimetika. Jejich účinek na lidský organismus však přesahuje toliko močové cesty a zejména u pacientů křehčích s četnou další medikací mohou vstupovat do interakcí či akcentovat své nežádoucí účinky. Pro bezpečné nasazení pacienta k léčbě je potřeba si uvědomit několik základních vlastností těchto preparátů a umět s nimi pracovat.

Mezi dostupná **antimuskarinika** na našem trhu patří oxybutynin, trospium, darifenacin, solifenacin, tolterodin a fesoterodin.

Podle afinity k jednotlivým M receptorům lze očekávat míru nežádoucích účinků na další orgánové systémy. U M1 receptorů dominuje efekt na centrální nervovou soustavu ve smyslu prohloubení kognitivního deficitu (zde se nejvíce projevuje oxybutinin a tolterodin, naopak trospium přes hematoencefalickou bariéru téměř neproniká), M2 receptory v kardiovaskulárním systému s tachykardií (trospium zvyšuje průměrnou tepovou frekvenci až o 9

úderů za minutu) a M3 receptory v GIT způsobují xerostomii a obstrukci. U zácpy nutno identifikovat i další možné původce (verapamil, opioidy, vápník, ale i primární poruchy GIT či dehydrataci). Za poruchu akomodace čočky a rozmazané vidění mohou receptory M2 a M3.

V již nasazené medikaci pacienta je vhodné cíleně pátrat po preparátech, které svým efektem projevy OAB zhoršují, nebo napodobují symptomatiku OAB, patří mezi ně diuretika, lithium a inhibitory acetylcholinesterázy, a pokud se je nahradit. Obzvláště v případech lithia se jako polakisurie může projevovat počínající nefrogenní diabetes insipidus a urolog tak může být první, kdo zachytí příznaky tohoto potenciálně nevratného nežádoucího účinku.

POZOR na celkovou anticholinergní nálož, kterou pacient nasbírá, i další skupiny farmak mají anticholinergní účinky:

- **bronchodilatancia (CHOPN):** ipratropium, tiotropium, aclidinium, glycopyrronium...
- **sedativní H1 antihistaminika:** bisulepin (Dithiaden), hydroxyzin (Atarax), promethazin (Prothazin)...
- **tricyklická a další antidepresiva:** imipramin, amitriptylin, ..., mirtazapin
- **sedativní antipsychotika:** chlorpromazin, levomepromazin, olanzapin, ...

Vyhnut se nežádoucí kumulaci hladin anticholinergik je nutno úpravou dávkování u pacientů s jaterní nedostatečností či při současném podávání inhibitorů CYP3A4. Při renální insuficienci s glomerulární filtrací pod 30 ml/min je potřeba redukovat všechny preparáty mimo oxybutinin a darifenacin.

Znát je potřeba i poločas eliminace jednotlivých preparátů, protože od něho odvisí frekvence a způsob racionálního dávkování. Od oxybutininu s okamžitým uvolňováním, který je třeba podávat ve 2–4 dávkách za den po

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Consent for publication:

None.

Author's contributions:

None.

Cit. zkr: **Urol. praxi.** 2024;25(4):238–242
<https://doi.org/10.36290/uro.2024.080>
 Článek přijat redakcí: 5. 11. 2024

MUDr. Pavel Tolinger
 tolinger.pavel@seznam.cz

retardované preparáty a léčiva s velice dlouhým poločasem podávané jednou denně. K poločasům léků je třeba přihlížet i v případech, kdy je vysazujeme z důvodu nežádoucích účinků. V případě léků s krátkým poločasem (oxybutinin) můžeme již 2. den hodnotit, zda dochází ke zlepšení stavu, pokud má však lék poločas několik dní (solifenacin), může odeznění jeho účinku trvat i déle než týden.

Sympatomimetikum je k dispozici jedině, mirabegron.

Mirabegron je vysoce selektivní β_3 agonista s velmi dlouhým poločasem 50 hodin, metabolizovaný na CYP3A4 a CYP2D6 s minimem klinicky relevantních interakcí. Opatrnosti je potřeba u pacientů s dekompenzovanou hypertenzí s tlaky nad 180/110 mmHg. Mezi další, zatím nedostupné, zástupce β_3 agonistů patří vibegron, solabegron a ritobegron.

Tyto příznivé vlastnosti přináší mirabegronu mezi preparáty v léčbě OAB nejvyšší míru perzistence i adherence (Obr. 1).

Kombinace obou zmíněných lékových skupin dává farmakologicky smysl, neboť působí synergicky na různých receptorech. Podobné postupy známe např. z pneumologie, kde jako bronchodilatancia rovněž používáme inhalační betamimetika často v kombinaci s anticholinergiky. Je však třeba dbát na kumulaci případných nežádoucích účinků (např. tachykardie).

Shrnutí:

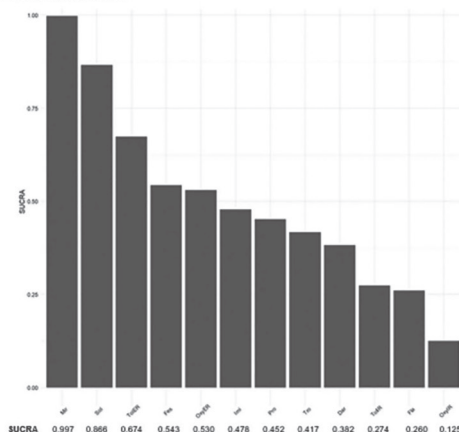
- změny efektu léku lze hodnotit nejdříve po jeho 5 poločasech; v případě delšího poločasu nastupuje a odeznívá efekt pomaleji a méně kolísá v průběhu dávkovacího intervalu,
- u některých antimuskarinik (fesoterodin, solifenacin, propiverin) u pacientů s renální insuficiencí dbát redukce dávek a lékových interakcí,
- je třeba individualizovat léčbu nejen podle komorbidit, ale i komedikace,
- kombinace antimuskarinika a beta-agonisty dává farmakologicky smysl,
- perzistence k léčbě je u beta-3 agonistů lepší než u antimuskarinik.

Léčba „šitá na míru“ pacientům se symptomy OAB ve světle AUA a EAU guidelines

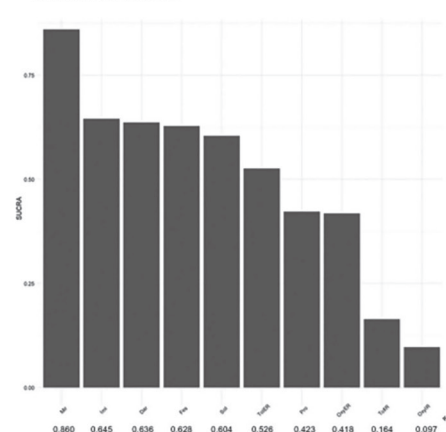
OAB není jednotné onemocnění, ale symptomový komplex, který má mnoho příznaků

Obr. 1. Vysoká míra perzistence a adherence k mirabegronu (The journal of urology. 2021;205:1594-1604)

a. Persistence



b. Adherence



vých rovin a multifaktoriální původ. Základem je režimová a behaviorální terapie, všechna dostupná doporučení guidelines NICE, EAU i AUA doporučovala až do roku 2020 následnou postupnou kaskádu terapeutických metod. Poslední guidelines AUA/SUFU 2024 přináší zlomové doporučení měnící tento princip a doporučují vedení terapie bez ohledu na metodu právě podle potřeb a jednotlivého pacienta ve světle jeho komorbidit, komedikace a kognitivního stavu (Obr. 2).

Díky hlubšímu poznání etiopatofyziologie OAB v pracích Peyronneta a dalších získáváme nový přehled o jednotlivých fenotypech OAB s odlišnou podstatou, a tím i odlišnou předpokládanou reakcí na jednotlivé možnosti v terapii (Obr. 3).

Snad všechny urology v praxi zaujalo v poslední době velmi vážně diskutované téma asociace léčby antimuskariniky s výskytem demence. Některé studie již prokazují možnou souvislost mezi frekvencí výskytu demence a dlouhodobou terapií antimuskariniky, zejména u starší a fragilní populace. Dlouhodobá terapie nad 3 měsíce významně zhoršuje preexistující kognitivní deficit.

Shrňme tedy praktická doporučení pro medikamentózní léčbu OAB:

- na prvním místě posouzení benefitu léčby k riziku možných komplikací,
- posoudit celkový stav pacienta, komorbiditu (diabetes mellitus!), konkomitantní medikaci,
- zhodnotit současný kognitivní stav pacienta, zda nevykazuje známky deficitu,
- upřednostnit moderní anticholinergika, betamimetika, kombinace s cílem snížit dávku,

- časně zhodnotit, zda je léčba efektivní, či zda nelze daného efektu dosáhnout nižší dávkou,
- vždy bychom měli zvažovat alternativní způsoby léčby s výhodnějším bezpečnostním profilem,
- individualizovaná léčba OAB je nesporný trend, ovšem pro individualizovanou „phenotype based“ terapii OAB nemáme zatím dostatek evidence.

Léčba „šitá na míru“ pacientům se symptomy mLUTS ve světle AUA a EAU guidelines

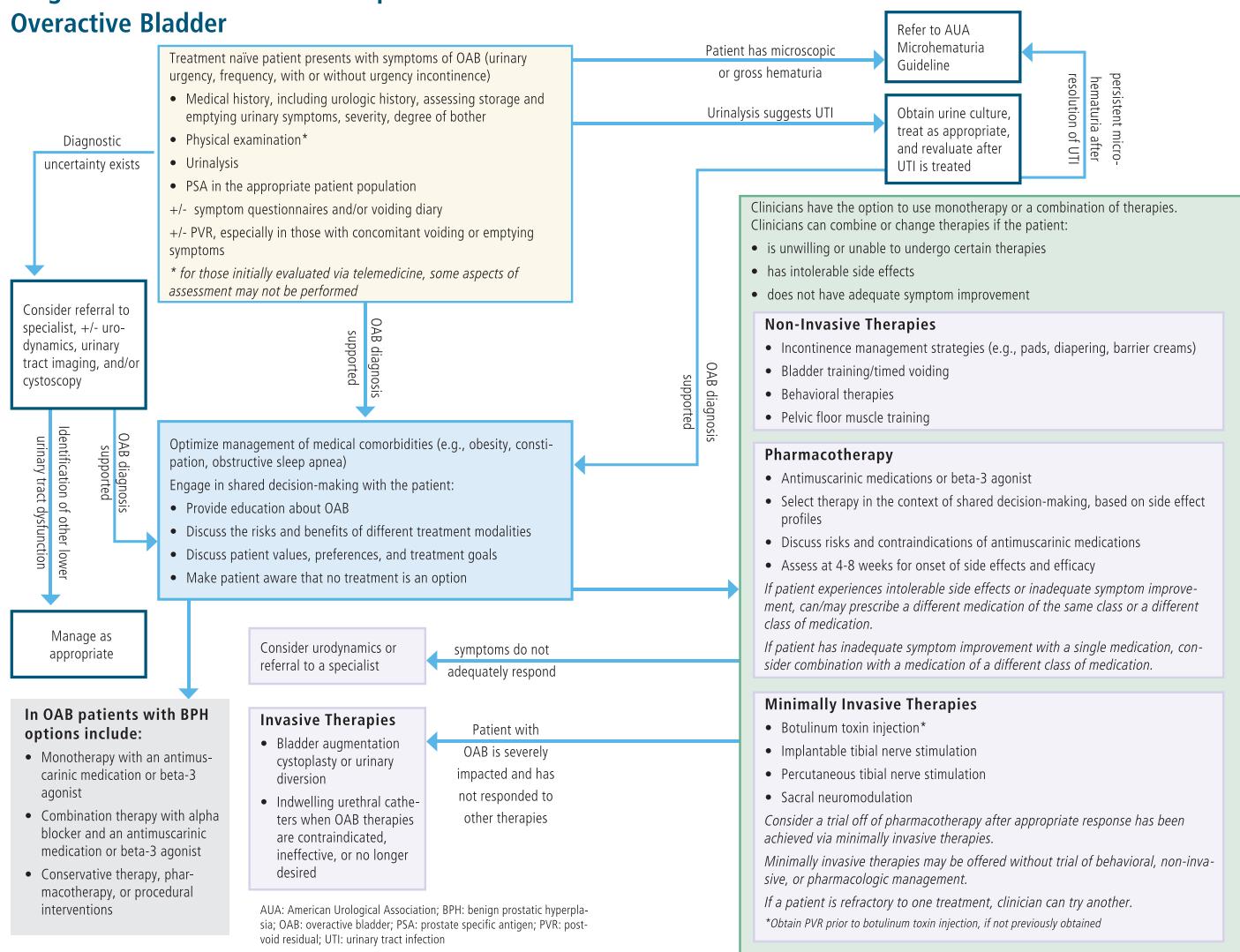
Poslední guidelines EAU z roku 2024 ani v roce 2023 revidovaná verze AUA guidelines z roku 2021 nepřinesla na poli mužských non-neurogenických symptomů dolních močových cest žádnou revoluci. Nezbyvá tedy než zopakovat a možná i mírně oprášit již dobře známé algoritmy platné řadu let.

Ani mLUTS nejsou jednotným onemocněním, ale etiologickým mixem různého původu. Je proto lepší u jednotlivých pacientů popisovat klinický stav z hlediska jímacích, evakuačních a postmikčních symptomů a jejich dominance v objektivním nálezu a subjektivním vnímání potíží. Terapeuticky se pak snažíme postupně ovlivnit všechny relevantní projevy (Obr. 4).

Antagonisté α_1 adrenoreceptorů jsou letitě zavedenou metodou léčby, kterou oboje guidelines považují s vysokou mírou spolehlivosti za efektivní terapii LUTS. Zatímco efekt na evakuační potíže je mezi preparáty srovnatelný, pak méně selektivní molekuly (alfuzosin, doxazosin, terazosin) jsou asociovány s vyšším výskytem kardiovaskulárních (hypotenze) nežádoucích

Obr. 2. AUA/SUFU algoritmus léčby OAB (Cameron AP, et al. J Urol. 2024;212(1):11-20)

Diagnosis and Treatment of Idiopathic Overactive Bladder

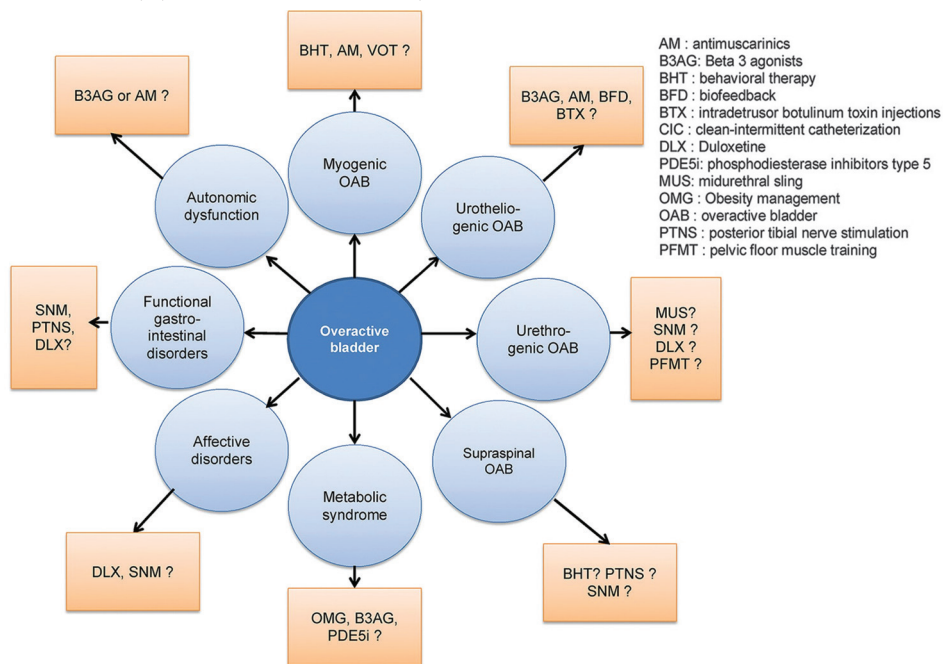


účinků a selektivnější (tamsulosin, silodosin) jsou spojeny s častější retrográdní ejakulací.

Inhibitory 5 α reduktázy (finasterid, dutasterid) jsou doporučovány k dlouhodobé terapii s vysokou mírou doporučení. Je prokázán jejich gradující efekt po řadu měsíců a let a jsou efektivní v prevenci progresu onemocnění, i jako prevence akutní retence moči. Nepříznivé jsou častější nežádoucí účinky na sexualitu pacientů. Zatímco EAU doporučuje nasazení u prostat nad 40 ml, v AUA guidelines již pro 30 ml žlázy.

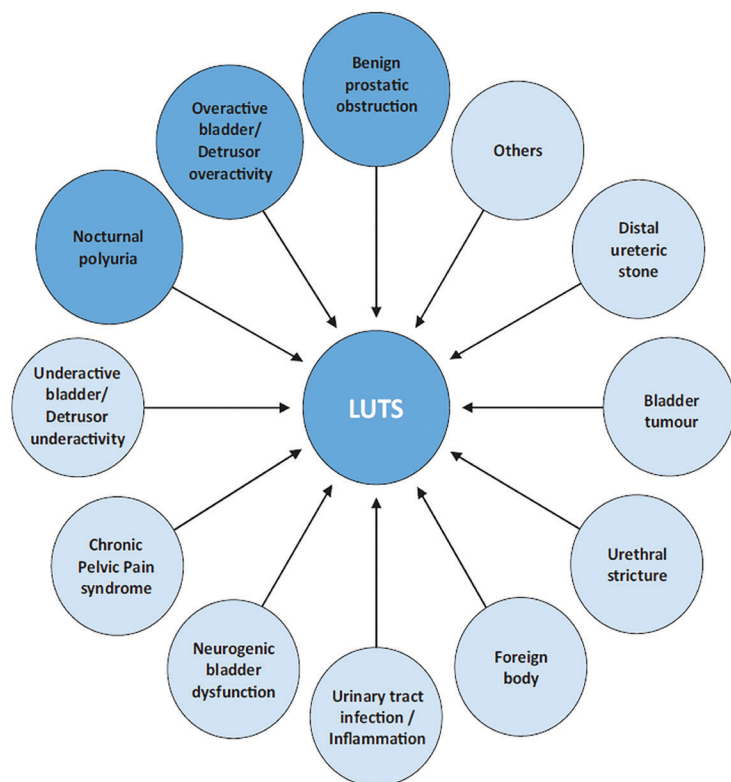
Z inhibitorů 5fosfodiesterázy se do doporučení k terapii LUTS dostal pouze tadalafil, nutno podotknout, že jako pojišťovny nehraněná terapie. Objektívni efekt na urodynamické parametry není měřitelný, zlepšuje IPSS, s výhodou je nasazení u pacientů se souběžnou erektilní dysfunkcí.

Obr. 3. Fenotypy OAB a jejich cílená léčba (Peyronnet B, et al. Eur Urol. 2019;75(6):988-1000)



INZERCE

Obr. 4. Etiologické faktory mLUTS (EAU guidelines on Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), European Association of Urology 2024)



Použití všech **antimuskarinik** je efektivní metodou působení na jímací symptomatologii pacientů. Obezřetnosti před výskytem akutní močové retence je potřeba tam, kde postmiktční reziduum před nasazením přesahuje 150 ml.

β3 agonista mirabegron je v redukci jímacích obtíží stejně efektivní a lze jej doporučit právě i u pacientů s vyšším postmiktčním objemem. Pro příznivější profil nežádoucích účinků perzistuje na terapii oproti antimuskarinikům více pacientů.

Kombinační terapie jednotlivých lékových skupin se pro odlišnou cestu účinku přímo nabízí. Vyšší míru efektu oproti monoterapii pro kombinaci **alfalytika** a **inhibitorů 5α reduktázy** potvrzují studie CombAT a MTOPS. Guidelines hovoří pro nasazení kombinace **alfalytika** s **antimuskarinikem** u pacientů se smíšenou jímací a evakuační symptomatologií, ovšem s rizikem kumulace výskytu nežádoucích účinků oproti monoterapii a s opatrností u pacientů s vyšší reziduální močí. Kombinaci **alfalytika** s **β3 agonistou** k redukci jímacích symptomů oproti monoterapii potvrzují studie PLUS a MATCH. Zatímco EAU guidelines se pro kombinaci **alfalytika** a **inhibitorů 5fosfodiesterázy** vyjadřují obezřetně – tedy lze je sice doporu-

čit, ale s malou mírou očekávaného navýšení efektu a malou silou doporučení, AUA guidelines doporučením této kombinace doznaly jediné významné úpravy v porovnání s verzí z roku 2021.

V terapii mLUTS nelze zapomínat ani na další podpůrnou terapii podle dalších přítomných symptomů. Desmopresin u noční polyurie, fytofarmaka, diuretika, parasymptomimetika, hypnotika, analgetika, protizánětlivé preparáty,...

Doporučení pro terapii lze shrnout následovně:

- guidelines a algoritmy jsou nejčastější cesta v léčbě, nikoliv nepřekročitelná mez,
- u každého pacienta zvažovat celé spektrum dostupné farmakoterapie mLUTS, nebát se kombinovat,
- nespěchat při změnách preparátů pro malý efekt, vyčkat plného účinku,
- mimo objektivní nález vnímat zejména potřeby a cíle informovaného pacienta,
- zohlednit celkový stav a komorbiditu, toleranci medikace, kontraindikace, interakce,
- při vyčerpání možností farmakoterapie neodkládat načasování indikace k operační terapii.

Kazuistiky

V prvním sdělení byl u 62letého muže demonstrován ukázkový přístup v postupném vyladění farmakoterapie mLUTS s potlačením veškeré obtěžující symptomatologie pacienta. Primárně se prezentoval dominantně evakuační symptomatologií, kde byl s efektem nasazen selektivního antagonisty α1 adrenoreceptoru tamsulosin. Efekt byl zaznamenán na IPSS (10/2 oproti 15/3), UFM křivce i subjektivní spokojenosti pacienta, navíc bez zásadního zásahu do kolísavého krevního tlaku. Spokojenost s evakuací demaskovala jímací symptomy, proto odešel z další kontroly s kombinací tamsulosinu s antimuskarinikem. Po strážce redukce mikčních potíží spokojenost dosažena (IPSS 7/2), ale projevil se nežádoucí účinek – zácpa komplikovaná hemorhoidy. Proto změna na kombinační terapii tamsulosin a mirabegron. Tato již efektivní objektivně i subjektivně (IPSS 8/2) a dobře tolerovaná.

Ve druhé kazuistice jsme se přesvědčili, že i po 14 letech na hůře tolerovaných antimuskarinicích s řadou nežádoucích účinků a nárůstem postmiktčního rezidua lze u 53leté pacientky s roztroušenou sklerózou s relaps-remitentní formou přechodem na terapii mirabegronem dosáhnout dobré tolerance a efektu. A to bez nutnosti eskalovat terapii na invazivní postupy s rizikem nedokonalé evakuace měchýře a ČIK. Mimo subjektivní spokojenost dosaženo i markantní zlepšení objektivních urodynamických parametrů a stability detruzoru.

Co si vzít pro praxi?

- Šijme terapii na míru každému pacientovi s ohledem na jeho symptomový profil, komorbiditu a již podávanou medikaci.
- Kombinujeme jednotlivé preparáty při vědomí jejich farmakologických vlastností a možných interakcí a nežádoucích účinků.
- Centrální anticholinergní účinek je nutno brát na zřetel a zvažovat nasazení antimuskarinik u fragilní populace s preexistujícím kognitivním deficitem.
- Snaha o individualizaci terapie není výsledkem módních trendů ale doporučení postupů generovaných na základě evidence based medicine.
- Prioritou je pacient – „**PACIENT V CENTRU ZÁJMU!!!!**“