

Súčasná možnosť konzervatívnej liečby benígnej hyperplázie prostaty

Doc. MUDr. Jozef Marenčák, PhD.

Bratislava

Benígna hyperplázia prostaty (BHP), niekedy označovaná ako benígne zväčšenie prostaty (BPE – benign prostatic enlargement), je častou príčinou obštrukcie výtoky močového mechúra (BOO – bladder outlet obstruction) a jedným z bežných ochorení postihujúcich starších mužov. Histologické ochorenie (mikroskopické BHP) je prítomné u viac ako 60 % mužov v 60. roku ich života, 40 % z nich má príznaky dolných močových ciest (LUTS – lower urinary tract symptoms) a približne polovica z tejto skupiny mužov má zhoršenú kvalitu života. Prevalencia BHP sa zvyšuje s vekom, preto ako dôsledok starnutia obyvateľstva absolútny počet postihnutých pacientov na celom svete rastie. Hlavným cieľom konzervatívnej terapie LUTS/BHP je zlepšiť „obťažujúce“ príznaky (LUTS), obnoviť akceptovateľnú kvalitu života, ale tiež identifikovať pacientov v riziku progresie ochorenia – čo umožní znížiť výskyt neželaných komplikácií (napríklad akútnej retencie moču a pod.). V tomto článku je podaný stručný prehľad aktuálnych možností a názorov na konzervatívnu liečbu LUTS u mužov.

Kľúčové slová: BPH, konzervatívna liečba, monoterapia, kombinovaná liečba

Current options of conservative treatment of benign hyperplasia of prostate

Benign hyperplasia of prostate (BHP), sometimes referred to as benign prostatic enlargement (BPE), is frequent cause of bladder outflow obstruction (BOO) and one of the common diseases to affect older men. Histological disease (microscopic BHP) is present in more than 60 % of men in their sixties, and over 40 % of men beyond this age have lower urinary tract symptoms (LUTS); about half of this group has an impaired quality of life. The prevalence of BHP increases with age, and thus the absolute number of patients affected is rising worldwide as a result of aging populations. The main aim of conservative therapy in LUTS/BHP is to improve bothersome LUTS, restore an acceptable quality of life, and to identify patients at risk of disease progression in order to avoid an unfavorable outcome, such as acute urinary retention, etc. In this article is provided a brief overview of current options and opinions on conservative treatment of LUTS in men.

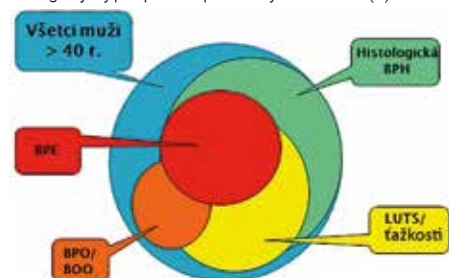
Key words: benign hyperplasia of prostate, conservative treatment, monotherapy, combination therapy

Via pract., 2018;15(1):21-27

Úvod

Benígna hyperplázia prostaty (BHP) je nezhubné zväčšenie prostaty. Ide o časté, pomaly progredujúce ochorenie, ktoré postihuje **starších mužov** s približne 40 % prevalenciou u päťdesiatnikov a až 90 % výskytom u deväťdesiatročných jedincov (obrázok 1) (1). **Mikroskopická BHP** znamená histologické potvrdenie bunecnej proliferácie stromálnych a epi-

Obrázok 1. Diagram predpokladaného výskytu benígnej hyperplázie prostaty u mužov (1)



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)

teliálnych elementov v predstojnej žľaze. **Makroskopická BHP** predstavuje zreteľné zväčšenie prostaty preukázateľné pri digitálnom rektálnom vyšetrení alebo pri využití zobrazovacích metód (napríklad ultrasonografia a pod.). Klinicky sa môže BHP manifestovať nielen **príznakmi dolných močových ciest** (LUTS – lower urinary tract symptoms), ale aj symptómami infekcie močových ciest (IMC), bolesťami v podbrušku/bokoch, teplotami, hematúriou, príznakmi zlyhania obličiek a pod. (tabuľka 1) (1, 2).

Niektoré aspekty klinickej patofyziológie BHP

Nezhubná proliferácia tkaniva prostaty môže zapríčiniť **obštrukciu na úrovni krčka močového mechúra** (BOO – bladder outlet obstruction), ktorá sa bežne klinicky prejaví ako príznaky dolných močových ciest (LUTS), ktoré značne znižujú kvalitu života postihnutých mužov (tabuľka 1) (1, 2). Na vývoji BOO pri BHP sa spolupodieľajú **dve zložky**: 1. tzv. **statická** (sprostredkovaná účinkom zvýšeného

objemu prostaty), 2. tzv. **dynamická** zložka (pretože už dávnejšie bolo dokázané, že kontrakcia hladkej svaloviny prostaty je sprostredkovaná alfa-1 adrenoreceptormi, ktoré patria k sympatikovému nervovému systému) (1, 2, 3). Hlavný **intracelulárny androgén** zodpovedný za reguláciu rastu prostatickej žľazy je **dihydrotestosterón** (DHT). DHT je konvertovaný primárne v bunkách prostatickej strómy z prekursora testosterónu enzýmom 5-alfa redukázou, ktorá existuje v dvoch izoformách: typ 1 – s menšou expresiou a aktivitou v prostate, ale s predominantným pôsobením v extraprostatických tkanivách, ako sú koža a pečeň; typ 2 – s prevažujúcou expresiou a aktivitou v prostatickom tkanive (1, 2, 3). Podstatným neurotransmitterom pôsobiacim v močovom mechúre je **acetylcholín**, ktorý stimuluje **muskarínové (M) receptory** na povrchu hladkých svalových buniek detruzora. Je známych 5 podtypov M receptorov, z toho M₂ a M₃ podtypy sú prítomné v svalovine močového mechúra. Na kontrakcii mus-

kulatúry detruzora u zdravých ľudí sa podieľajú hlavne M₃ receptory. Úloha M₂ podtypu nie je zatiaľ celkom objasnená, avšak bolo dokázané, že u chorých jedincov (napríklad s obštrukciou výpuste mechúra, ale aj s neurogénou dysfunkciou močového mechúra) sa na kontrakcii podieľajú aj M₂ receptory (1, 2, 3). Mikciu ovplyvňujú aj **adrenoreceptory** (najmä beta-3), ktorých stimulácia indukuje relaxáciu svaloviny detruzora a potláča jeho mikrokontrakcie (1, 2, 3). V dôsledku BOO zapríčinenej BHP dochádza k **ischémii a parciálnej denervácii detruzora**, čo generuje ďalšie subštruktúrne zmeny (napríklad hypersenzitivitu na acetylcholín, adenozintrifosfát, reorganizáciu spinálneho mikčného reflexu a pod.). Výsledkom týchto procesov môže byť **sympmatológia tzv. hyperaktívneho močového mechúra** (OAB – overactive bladder) (tabuľka 1) (1, 2).

Základná diagnostika a diferenciálna diagnostika BHP

Medzi základné vyšetrenia u mužov s BHP patria: **1. podrobná anamnéza** vrátane využitia **dotazníkov – tzv. IPSS** (International Prostate Symptom Score): získané skóre sa môže pohybovať od 0 do 35 bodov; príznaky so skóre 0 – 7 sa hodnotia ako mierne, 8 – 19 ako stredne závažné a 20 – 35 ako závažné (obrázok 2), a **mikčného denníka** (dáva jasný prehľad

Tabuľka 1. Súčasná terminológia súvisiaca s benignou hyperpláziou prostaty (1, 2)

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 dve hlavné skupiny symptómov: uskladňovacie* (predtým tzv. „iritačné“) a vyprázdňovacie** (predtým tzv. „obštrukčné“).
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 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 zapríčinená v dôsledku BPE.
OAB	Hyperaktívny močový mechúr (overactive bladder)	Syndróm urgencie s alebo bez urgentnej inkontinencie moču, bežne spojený s častým močením cez deň (polakizúriou ≥ 7 x) a s močením v noci (noktúriou ≥ 1 x).

*Symptómy uskladňovania moču sa vyskytujú počas plnenia močového mechúra a patria sem: denné frekventované močenie, noktúria, 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, pocit neúplného vyprázdnenia močového mechúra, postmikčné (terminálne) odkvapkávanie.

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** zahŕňujúce digitálne rektálne vyšetrenie (DRV) na zhodnotenie veľkosti/konzistencie prostatickej žľazy a prípadné vylúčenie 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. prietokové meranie** (uroflowmetria – stanovenie „sily“ prúdu moču pri mikcii), **6. zhodnotenie postmikčného reziduálneho moču** (najčastejšie ultrasonograficky) – väčší objem (> 200 ml) zvyškového moču po vymočení signalizuje dysfunkciu močového mechúra a menej priaznivý efekt následnej liečby (1, 2, 3).

Dotazník IPSS, ktorý zahŕňa aj hodnotenie kvality života, je dôležitý nielen pre úvodné posúdenie závažnosti príznakov, ale aj pre stanovenie efektivity

Obrázok 2. Medzinárodná stupnica prostatických symptómov (IPSS)

	Vôbec nie	Asi v jednom z piatich prípadov	Menej ako v polovici prípadov	Asi v polovici prípadov	Vo viac 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 museli 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 niekoľkokrát 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	Päťkrát 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	Nezniesiteľne
	0	1	2	3	4	5	6

Odpovediam na otázky sú priradené body od 0 do 5.

Klasifikácia mikčných príznakov: 0 – 7 (mierne príznaky); 8 – 19 (stredne závažné príznaky); 20 – 35 (závažné príznaky).

Kvalita života posúdená len jednou otázkou: odpovede sa pohybujú od „výborne“ po „nezniesiteľne“ (alebo od 0 do 6).

IPSS – International Prostate Symptom Score

Tabuľka 2. Prehľad liečebných možností symptomatickej benígnej prostatickej hyperplázie (1, 2, 3, 4)

1. Sledovanie pacienta (pri minimálnych príznakoch)
2. Medikamentózna liečba (AB; I-5AR; beta-3 agonisty; I-PDE5; fytopreparáty (?); dezmpresín; kombinácie liekov: AB + I-5AR, AB + AMR, I-5AR + AMR, AB + beta-3 agonista, AB + I-PDE5, I-5AR + I-PDE5, trojkombinácie, napr. AB + I-5AR + AMR,...)
3. Nechirurgická minimálne invazívna liečba (TUMT, TUNA, prostatické stenty,...)
4. Chirurgická liečba (TUIP; TURP; OPE; TUEVP; laserová prostatektómia/holmiová, tuliová, diódová, KTP;...)
5. Nové techniky (Urolift; TWVT (Rezüm); AquaBeam; MISP; intraprostatické injekcie/napr. BoNTA, PRX302 a pod.; TIND;...)
6. Iné (HIFU; PAE;...)

AB – alfa blokátory, I-5AR – inhibítory 5-alfa reduktázy, I-PDE5 – inhibítory fosfodiesterázy 5. typu, AMR – antimuskariniká, TUIP – transuretrálna incízia prostaty, TURP – transuretrálna resekcija prostaty (monopolárna, bipolárna – s využitím plazmakinetickéj energie v solnom prostredí), OPE – otvorená prostatektómia, TUEVP – transuretrálna elektrovaporizácia prostaty, TUMT – transurethral microwave therapy (transuretrálna mikrovlnná terapia), TUNA – transurethral needle ablation (transuretrálna ihlová ablácia prostaty), KTP – kárium titanyl fosfátový laser, Urolift – špeciálny implantát na mechanické oddialenie bočných lalokov prostaty, TWVT – transurethral water vapor therapy (transuretrálna terapia vodnou parou: cieleňá intrauretrálna instilácia ľúča sterilnej, horúcej vodnej pary do tkani-va prostaty), AquaBeam – prúd nehorúceho fyziologického roztoku aplikovaný intrauretrálne pod vysokým tlakom, MISP – minimal invasive simple prostatectomy (minimálne invazívna jednoduchá prostatektómia: buď laparoskopická, alebo robotická), BoNTA – botulinum neurotoxin type A (botulin neurotoxin typ A), PRX302 – bakteriálny toxín, TIND – temporary implantable nitinol device (mechanický, dočasne implantovaný „prístroj“, ktorý remodeluje (rozširuje) hrdlo močového mechúra a prostatickú močovú rúru), HIFU – high intensity focused ultrasound (cieleňá ultrazvuk vysokej intenzity), PAE – prostatic artery embolisation (embolizácia prostatických artérií)

liečby BHP. Zlepšenie o dva body je všeobecne považované za klinicky významný parameter účinnosti aplikovanej terapie (1, 2, 3, 4). Boli stanovené aj niektoré **rizikové faktory pre klinickú progresiu LUTS/BHP**, napríklad objem prostaty ≥ 30 ml a PSA v sére $\geq 1,4$ ng/ml. Klinická progresia LUTS/BHP môže byť definovaná ako zhoršenie príznakov (symptóm skóre) o ≥ 4 body nad počiatočnú hodnotu a ďalej prítomnosť: akútnej retencie moču (AUR – acute urinary retention), inkontinencie moču, obličkovej nedostatočnosti alebo recidivujúcej IMC (1, 2, 3, 4, 5).

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 a pod. (1, 2, 3, 4).

Liečba LUTS pri BHP

Kompletný **prehľad liečebných možností u mužov s klinickou BHP** ukazuje tabuľka 2 (1, 2, 3, 4). Chirurgická liečba BHP je nutná v prípade tzv. absolútnych indikácií: opakovaná retencia moču (neschopnosť močiť); nedostatočnosť (insuficiencia) obličiek spôsobená BHP; recidivujúca makroskopická hematúria; konkrementy v močovom mechúre; recidivujúca IMC; výdutina (divertiklov) steny močového mechúra. Chirurgické riešenie BHP by malo byť uvážené aj u mužov

so stredne závažnými/závažnými a obťažujúcimi LUTS, ktoré sa nezlepšili po konzervatívnej liečbe (vrátane farmakoterapie), alebo aj u tých, ktorí odmietajú dlhodobú medikamentóznú liečbu a dožadujú sa aktívnejšieho postupu (1, 2, 3, 4).

Konzervatívna liečba mužských LUTS pri BHP

Závažnosť príznakov a ich vplyv na kvalitu života („obťažnosť“) pacienta sú rozhodujúce pre začatie liečby LUTS/BHP. Muži so strednými (IPSS 8 – 19) až závažnými (IPSS 20 – 35) príznakmi a pri vyššom skóre (4 – 6) zhodnocujúcom kvalitu ich života potrebujú nejakú formu terapie BHP (tabuľka 2) (1, 2, 3, 4). Po základnom diagnostickom zhodnotení (IPSS, DRV, uroflowmetria a pod.) môže byť **iniciovaná medikamentózna terapia LUTS/BHP**. Výber konzervatívnej liečby LUTS/BPH závisí od viacerých faktorov: a) od nálezu zisteného pri klinickom vyšetrení postihnutého muža; b) od preferencií individuálneho (a primerane informovaného) pacienta; c) od možností liečebnej modality ovplyvniť zistený nález; d) od očakávaní v zmysle rýchlosti nástupu účinku, efektivity, nežiaducich účinkov terapie, kvality života a progresie ochorenia.

Sledovanie pacienta (WW – watchful waiting)

Muži s miernymi symptómami (malými ťažkosťami: IPSS 0 – 7) sú vhodní na sledovanie (WW), teda nie sú liečení

medikamentózne ani chirurgicky. Súčasťou WW je **vzdelávanie, uistenie pacienta, že príčinou ťažkostí nie je rakovina, pravidelné monitorovanie a rady týkajúce sa životného štýlu** (zníženie príjmu tekutín v určitom čase s cieľom znížiť frekvenciu močenia (napríklad pred spaním), odporúčaný denný príjem tekutín 1 500 ml by sa nemal redukovat', obmedzenie príjmu alkoholu a kofeínu, tréning močového mechúra, liečba obštipácie a pod.). Nie je presne známe, prečo sa niektorí pacienti na WW zhoršia a iní nie. **Zhoršovanie príznakov a zvyšovanie postmikčného rezídua** sú najvýznamnejšími prediktormi zlyhania prostého sledovania jedincov s LUTS/BHP (1, 2). Zmeny týkajúce sa životného štýlu je možné poradiť mužom s LUTS pred alebo spolu s inou liečbou BHP (2).

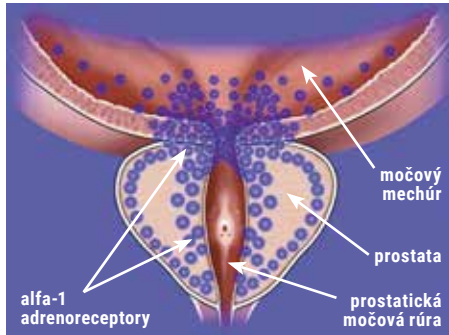
Farmakologická monoterapia

Antagonisty alfa adrenoreceptorov (alfa blokátory – AB)

Dlhodobu sa predpokladá, že AB **inhibujú endogénne uvoľňovaný noradrenalin v hladkých svalových bunkách prostaty a tým spôsobujú zníženie napätia (tonusu) v oblasti predstojnej žľazy a krčka močového mechúra**. Dominantnú úlohu v tomto procese zohrávajú tzv. α_1 A adrenoreceptory (obrázok 3) (1). Lokalizácia alfa adrenoreceptorov (nielen α_1 A, ale aj α_1 B a α_1 D) mimo prostatické tkanivo (napríklad v močovom mechúre, v mieche, centrálnom nervovom systéme, cievach a pod.) je zrejme zodpovedná za vznik nežiaducich účinkov alfa blokátorov. Súčasný koncept uprednostňuje na bežné terapeutické použitie selektívnych antagonistov α_1 A adrenoreceptorov. Stále však zostáva nezodpovedaná otázka, či α_1 A selektivita je jediný a hlavný faktor determinujúci dobrú tolerabilitu lieku (1, 2, 3, 4).

Dostupné lieky: **alfuzosín, doxazosín, silodosín, tamsulosín, terazosín**. Nepriame, ale aj limitované priame porovnanie medzi jednotlivými alfa blokátormi ukazujú, že **všetky vyššie spomenuté medikamenty majú podobnú účinnosť pri vhodnom dávkovaní** (2, 3). Klinické štúdie potvrdili, že AB redukujú IPSS o 35 – 40 %, zvyšujú maximálny prietok moču (Q_{max}) o 20 – 25 % a 60 až 80 % pacientov priaznivo reaguje na liečbu, a to už po 4 –

Obrázok 3. Distribúcia alfa-1 adrenergických receptorov v dolných močových cestách muža (1)

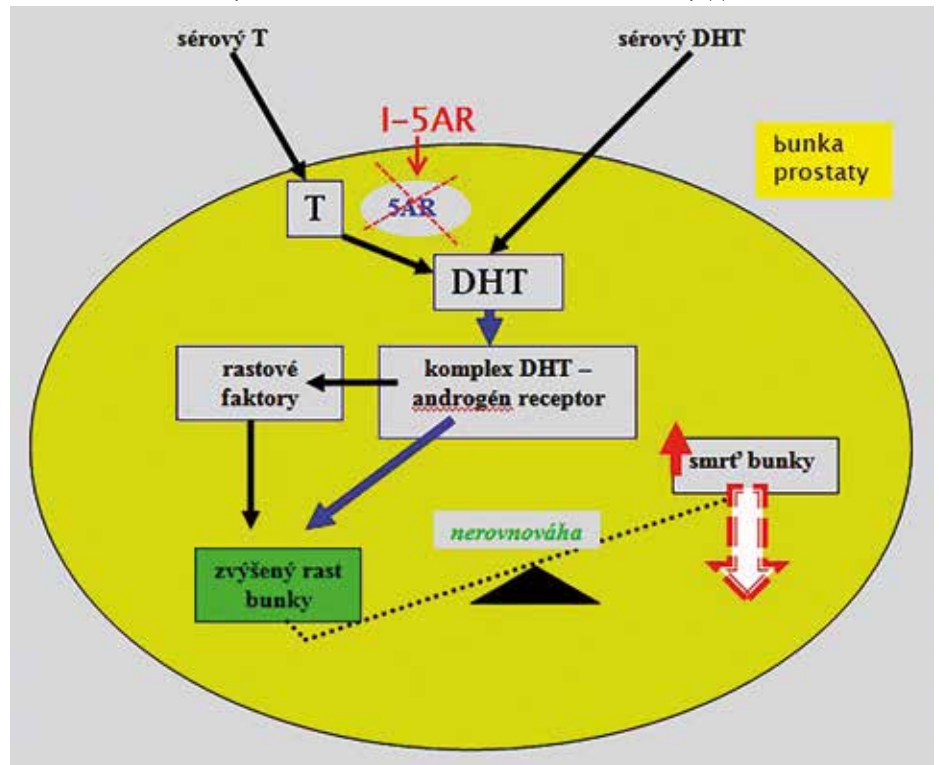


14 dňoch (2, 3, 4). Všetky AB sú dostupné v **dávkovaní raz denne**. Účinnosť AB nezávisí od veľkosti prostaty a v dlhodobých štúdiách bolo dokázané, že táto skupina liekov neredukuje objem prostatickej žľazy a nepredchádza vzniku akútnej retencie moču (AUR – acute urinary retention) – čiže časť pacientov bude musieť byť (skôr či neskôr) chirurgicky liečená pre BHP (2, 3, 6). AB sú dlhodobo (minimálne 4 roky) efektívnejšie u mužov s menšími prostatami (< 40 ml) (2, 3, 4). Odporúča sa **kontinuálna, dlhodobá liečba AB**, pretože prerušenie terapie vedie k relapsu príznakov väčšinou už v priebehu prvých troch mesiacov po vysadení liečby. Intermitentné použitie AB je akceptovateľné u pacientov so symptómami s kolísajúcou (fluktuujúcou) intenzitou. Údaje o efekte dlhobojšieho prerušenia úspešnej liečby AB u mužov s LUTS/BHP však chýbajú (2, 3, 4). Najčastejšie (u 5 – 15 % liečených) vedľajšie účinky AB sú: asténia, závraty, ortostatická hypotenzia, niekedy retrográdna ejakulácia a gynekomastia. Vazodilatačné nežiaduce účinky sú výraznejšie pri doxazosíne a terazosíne. Bolo pozorované, že pacienti s kardiovaskulárnymi sprievodnými ochoreniami sú vnímavejší na vazodilatačné účinky vyvolané AB (2, 3). Napriek dlhodobému používaniu AB bol až nedávno zaznamenaný tzv. IFIS (intraoperative floppy iris syndrome) v súvislosti s operáciou katarakty, hlavne v spojitosti s tamsulosínom (2, 3, 4). Alfa blokátory sú **liekmi prvej voľby u mužov s LUTS/BHP** a sú vhodné pre jedincov **so stredne závažnými a závažnými LUTS** (2).

Inhibítory 5-alfa reduktázy (5-ARI)

5-ARI indukujú apoptózu v prostatických epiteliálnych bunkách, čo vedie k redukcii: objemu prostaty o 15 – 25 % a hladiny PSA o 50 % po 6 – 12 mesiacoch liečby. Zníženie objemu prostaty

Obrázok 4. Intracelulárny mechanizmus účinku inhibítorov 5-alfa reduktázy (1)



I-5AR – inhibítory 5-alfa reduktázy (finasterid a dutasterid sú syntetické steroidy; finasterid blokuje II. typ enzýmu 5AR a dutasterid blokuje I. aj II. typ enzýmu 5AR), 5AR – enzým 5-alfa reduktáza (typ I a II), T – testosterón, DHT – dihydrotestosterón

môže byť výraznejšie po dlhšie trvajúcej liečbe (2, 3). Mechanizmus účinku 5-ARI ukazuje obrázok 4 (1).

Dostupné lieky: **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 Qmax. o 1,5 – 2 ml/s u pacientov s BHP (2, 3, 4, 7). Maximálny prospech bol zaznamenaný najskôr až po 3 (6) až 12 mesiacoch liečby u mužov s väčšou (≥ 30 až 40 ml) prostatou (2, 3, 4, 7). Komparatívne štúdie s alfa blokátormi dokázali, že 5-ARI zlepšujú symptómy pomalšie a v prípade finasteridu aj menej efektívne (2, 7). 5-ARI môžu zmeniť prirodzený priebeh BHP, a preto pri dlhobojšej liečbe redukujú riziko akútnej retencie moču alebo potrebu chirurgického zákroku najmä pri prostatách s objemom ≥ 30 – 40 ml (2, 3, 7). Presný mechanizmus účinku 5-ARI v znížení progresie BPH nie je ešte celkom objasnený. Vplyv 5-ARI (napríklad 50 % zníženie sérovej hodnoty PSA) je potrebné vziať do úvahy pri diferenciálnej diagnostike karcinómu prostaty (KP). 5-ARI môžu ďalej **znižovať stratu krvi pri operácii BHP**, pravdepodobne v dôsledku vplyvu

na vaskularizáciu prostaty (2, 3). Medzi najčastejšie (u približne 12 % liečených) nežiaduce účinky 5-ARI patria: znížené libido, erektilná dysfunkcia (ED), poruchy ejakulácie, znížená tvorba semena a pod. Incidencia vedľajších efektov terapie klesá úmerne s dĺžkou aplikácie 5-ARI (2, 3, 7). 5-ARI sú určené pre mužov **so stredne závažnými a závažnými LUTS/ BPH a zväčšenou prostatou** (≥ 30 až 40 ml). V dôsledku pomalšieho nástupu účinku (o ktorom by pacienti mali byť vopred informovaní) sú 5-ARI vhodné len na **dlhodobú terapiu** (2).

Antagonisty muskarínových receptorov (AMR)

Inhibícia muskarínových receptorov znižuje (redukuje) neželanú kontrakciu hladkých svalových buniek močového mechúra v štádiu jeho relaxácie (2, 3).

Dostupné lieky: **darifenacín, fesoterodín, oxybutynín, propiverín, solifenacín, tolterodín, trospium chlorid** (2, 3). Tieto lieky sú indikované v liečbe príznakov hyperaktívneho močového mechúra (OAB), ktoré bývajú prítomné aj u mužov s BHP (2, 3, 4, 8). AMR (alebo aj anticholinergiká) signifikantne znižujú frekvenciu močenia ako cez deň, tak aj v noci,

redukujú nepríjemný pocit urgencyie na mikciu a výskyt urgentnej inkontinencie moču (UUI – urgent urinary incontinence), zlepšujú IPSS a kvalitu života (QoL – quality of life) u mužov s uskladňovacími (OAB) symptómami. Vyšší efekt AMR bol potvrdený u mužov s menšou prostatou (PSA < 1, 3 ng/ml) (2, 8). Najčastejšie nežiaduce účinky AMR sú: sucho v ústach (xerostómia u 16 %), obštipácia, ťažkosti s močením až retencia moču (najmä v prvých dvoch týždňoch terapie u mužov > 66 rokov), nazofaryngitída, závraty a pod. U mužov s podozrením na BOO/BHP je potrebné tieto lieky predpisovať s opatrnosťou a pri pravidelnom hodnotení IPSS a objemu postmikčného rezídua (2, 3, 4). U jedincov s výraznejšou BOO (postmikčného rezíduum > 150 ml) sa AMR neodporúčajú pre teoreticky „nižšiu silu“ svaloviny mechúra (2, 3, 9). **Antimuskariniká** sú teda určené predovšetkým pacientom **so stredne závažnými až závažnými LUTS, u ktorých prevládajú príznaky z uskladnenia moču**. Zvýšená opatrnosť je potrebná pri prítomnosti obštrukcie výpuste močového mechúra (BOO) (2).

Beta-3 agonisty

Beta-3 agonisty stimulujú beta-3 receptory predominantne prítomné v bunkách svaloviny močového mechúra, čo indukuje relaxáciu detruzora a potláča jeho mikrokontrakcie (1, 2, 3).

Dostupné lieky: **mirabegron** preukázal významnú efektívitu v liečbe príznakov OAB. Najčastejšie zaznamenané vedľajšie účinky: hypertenzia, IMC, cefalea, nazofaryngitída a pod. Podľa najnovších údajov je mirabegron kontrindikovaný u jedincov s výrazne zvýšeným krvným tlakom (systolický \geq 180/diastolický \geq 110) (2, 3, 9). Stále chýbajú dlhodobé štúdie u mužov s BHP. **Beta-3 agonisty** (zatiaľ len mirabegron) je možné použiť u mužov **so stredne závažnými až závažnými LUTS, u ktorých prevládajú príznaky z uskladnenia moču** (2, 10).

Inhibítory fosfodiesterázy 5. typu (I-PDE5)

I-PDE5 zvyšujú intracelulárnu koncentráciu cyklického guanozín monofosfátu (cGMP) blokovaním efektu enzýmu PDE5 (fosfodiesteráza 5. typu), čím predlžujú jeho vyššiu koncentráciu

vo vnútri cieľových buniek. 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 (2, 3, 11, 12). Ich inhibíciou následne prichádza k **zníženiu tonusu svalstva detruzora, prostaty, močovej rúry a penisu**, ako aj k zmene prenosu nervových vzruchov v mieche; zvyšuje sa perfúzia a oxygenácia a znižuje intenzita chronického zápalu v dolných močových cestách (2, 3, 11). Tieto efekty sa donedávna úspešne terapeuticky využívali len u mužov s erektilnou dysfunkciou (ED), ale efektívnosť bola už potvrdená aj u pacientov s LUTS/BHP.

Dostupné lieky: **sildenafil, tadalafil, vardenafil, avanafil**. Všetky inhibítory PDE5 podstatne zlepšujú IPSS o 17 – 35 % (rovnako symptómy z vyprázdnenia aj uskladnenia moču) a zvyšujú kvalitu života, ale menej ovplyvňujú silu prúdu moču (Qmax.) a objem postmikčného rezídua (2, 3, 11). Najefektívnejšie sa ukázali byť u mladších a chudších mužov so závažnejšími LUTS (11). U mužov s LUTS/BHP je oficiálne odporúčaná pravidelná **denná perorálna aplikácia 5 mg tadalafilu**. Pri ostatných I-PDE5 zatiaľ chýbajú dlhodobejšie skúsenosti v tejto indikácii. Najčastejšie zaznamenané nežiaduce účinky: bolesti hlavy, začervenanie, závraty, dyspepsia, zdurení sliznice nosa (nazálna kongescia), myalgia, hypotenzia, synkopa, tinitus („hučanie“ v ušiach), konjunktivitída, zhoršenie videnia a pod. (2, 3, 11, 12). Inhibítory PDE5 **sú kontraindikované** hlavne u pacientov súčasne užívajúcich nitráty pre akcentované vazodilatačné účinky, ktoré môžu viesť k hypotenzii, infarktu myokardu u pacientov s koronárnou chorobou srdca alebo s náhlou cievnou mozgovou príhodou (2, 3, 11). **Inhibítory PDE5** je teda možné použiť u mužov s BHP **so stredne závažnými až závažnými LUTS s alebo bez ED** (2).

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 fytoterapeutík používaných u mužov s LUTS/BHP patria fytosteroly, β -sitosterol, mastné kyseliny

a lektín (??). In vitro štúdie ukázali, že rastliny môžu pôsobiť viacerými (proti-zápalovými, antiandrogénovými, estrogénovými a pod.) mechanizmami, avšak tieto poznatky neboli potvrdené in vivo. Aj preto presný mechanizmus účinku fytopreparátov zostáva nejasný! (2, 3, 13).

Dostupné lieky: **serenoa repens, cucurbita pepo, hypoxis rooperi, pygeum africanum, secale cereale, urtica dioica** a iné. Fytoterapeutiká sú heterogénnou skupinou rastlinných extraktov používaných na zlepšenie BPH/LUTS. Rôzni výrobcovia používajú rôzne extrakčné techniky, distribuuju účinnú látku s rôznymi kvalitatívnymi a kvantitatívnymi vlastnosťami alebo kombinujú viac látok do jednej tablety. Extrakty tej istej rastliny produkované rôznymi výrobcami nemusia mať rovnaký biologický alebo klinický účinok, čiže efektívnosť jedného lieku nemôže byť extrapolovaná na iný medikament. Dokonca dve rozdielne šarže toho istého výrobcu môžu obsahovať rozličné koncentrácie účinnej látky a tým spôsobovať aj odlišný biologický efekt v dôsledku rôznej farmakokinetiky. Je teda *problematické* urobiť kvalitnú a dostatočne validnú metaanalýzu extraktov tej istej rastliny (2, 3, 13). Nespornou výhodou fytoterapie je minimum vedľajších účinkov; medzi najčastejšie patria gastrointestinálne ťažkosti (2, 3, 13). **Zatiaľ nie je možné urobiť jednoznačné, špecifické odporúčania** týkajúce sa fytoterapie u mužov s LUTS v dôsledku heterogenity rastlinných produktov a tiež pre metodologické problémy súvisiace s metaanalýzou štúdií (2).

Analógy vazopresínu

Dostupný liek: **dezmopresín** je syntetický analóg antidiuretického hormónu, ktorý zvyšuje reabsorpciu vody v kanálikoch obličky, tým redukuje vylučovanie vody z organizmu a zvyšuje osmolalitu moču. Je určený **na liečbu noktúrie**, užíva sa pred spaním, znižuje exkréciu moču počas noci, oddaluje urgentnú mikciu a tiež znižuje frekvenciu močenia (2, 3, 14). Dezmpresín v klinických štúdiách významne znižoval nočnú diurézu (až o 40 %), redukoval počet nočných močení (tiež približne o 40 %) a predlžil čas do prvého nočného močenia (2, 3). Z nežiaducich účinkov boli najčas-

tejšie zaznamenané: bolesti hlavy, nauzea, hnačka, bolesti brucha, závraty, sucho v ústach, hyponatrémia, periférne edémy, hypertenzia (2, 3). Dezmpresín sa má užívať raz denne (pred spaním). Hoci dávkovanie sa u jednotlivých pacientov líši, liečba by sa mala začať nízkou dávkou (0, 1 mg/deň) a môže sa zvyšovať každý týždeň až po dosiahnutie maximálnej účinnosti. Odporúčaná maximálna denná dávka je 0, 4 mg/deň. Pacienti by nemali piť aspoň jednu hodinu pred užitím dezmpresínu a 8 hodín potom. Dezmpresín je kontraindikovaný u jedincov starších ako 65 rokov, ktorí majú koncentráciu sodíka (Na) v sére nižšiu, ako je norma (2, 3, 4). U starších pacientov (> 65 rokov) je potrebné stanovovať sérovú koncentráciu Na niekoľkokrát – a to 3. a 7. deň a po mesiaci od prvej aplikácie dezmpresínu; a ak sú hodnoty sodíka v normálnom rozmedzí – tak sa odporúča kontrolovať Na v intervaloch tri až 6 mesiacov (2, 3, 4). **Dezmpresín** sa môže používať na liečbu **noktúrie, ktorej príčinou je polyúria** (2).

Farmakologická kombinovaná liečba

Alfa blokátory (AB) a inhibítory 5-alfa reduktázy (5-ARI)

Kombinácia alfa-blokátorov s 5-ARI prináša rôzne mechanizmy účinku týchto dvoch skupín liekov s cieľom dosiahnuť synergický efekt v zlepšení príznakov a prevencii progresie BPH.

Dostupné lieky: **alfa blokátory (alfuzosín, doxazosín, silodosín, tamsulosín, terazosín); inhibítory 5-alfa reduktázy (finasterid, dutasterid)**. *Klinický účinok alfa blokátorov sa dosiahne v priebehu niekoľkých hodín až dní po aplikácii, kým 5-ARI potrebujú na pozitívny efekt niekoľko mesiacov* (2, 3). Výsledky z krátkodobých štúdií (6 – 12 mesiacov) ukázali, že alfa blokátor je účinnejší v zlepšení symptómov a kombinovaná liečba nebola lepšia ako monoterapia alfa blokátorom (2, 3, 4). V protiklade s krátkodobými štúdiami, dlhodobé dáta potvrdili, že **kombinovaná liečba je lepšia** v porovnaní s monoterapiami v zlepšení symptómov a Qmax. a v porovnaní s AB v znížení rizika AUR a potreby chirurgického zákroku pre BPH. Vysadenie AB po 6 mesiacoch kombinovanej terapie je možné zväziť u mu-

žov 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* (2, 3, 4, 15). Kombinovaná liečba v porovnaní s monoterapiou AB alebo 5-ARI vedie k výraznejšiemu zlepšeniu LUTS, k zvýšeniu Qmax. a k oveľa významnejšej prevencii progresie BPH, ale súčasne je spojená s väčším výskytom nežiaducich účinkov (2, 3, 4). **Kombinovaná liečba** by sa preto mala používať primárne u mužov **so stredne závažnými až závažnými LUTS a s rizikom progresie BPH** (väčší objem prostaty (> 30 až 40 ml), vyššia koncentrácia PSA v sére, znížený prúd moču (Qmax.), vyšší vek a pod.). **Kombinácia AB + 5-ARI nie je odporúčaná ako krátkodobá terapia** (< 1 rok) (2).

Alfablokátory (AB) a antimuskariniká (AMR)

Mechanizmus účinku takejto kombinácie spočíva v dosiahnutí **synergického efektu oboch skupín liekov** – blokádou alfa receptorov a muskarínových receptorov.

Dostupné lieky: v klinických štúdiách sa hodnotili len **kombinácie alfa blokátorov doxazosínu, tamsulosínu a terazosínu a antimuskarník oxybutynínu, propiverínu, solifenacínu a tolterodínu** (2, 3). Kombinovaná liečba bola účinnejšia v znížení častosti *močenia, redukcie noktúrie alebo v zlepšení IPSS v porovnaní s AB alebo s placebom a signifikantne redukovala epizódy urgentnej inkontinencie moču, a podstatne zlepšila kvalitu života* (2, 3, 16). V súčasnosti je už k dispozícii aj kombinovaná tableta (0, 4 mg tamsulosín + 6 mg solifenacín). Počas kombinovanej terapie boli zaznamenané nežiaduce účinky (najčastejšie xerostómia) typické pre obe použité skupiny liekov (2, 3, 16). Pri takejto kombinácii liečiv sa odporúča pravidelné meranie postmikčného rezídua (na posúdenie možnosti jeho zvýšenia, prípadne dôkazu retencie moču) (2, 3). **Kombinácia AB a AMR je potrebné zväziť u pacientov so stredne závažnými až závažnými LUTS, ak nedošlo k zlepšeniu príznakov po monoterapii**. Opatrnosť sa odporúča pri predpisovaní takejto kombinácie liečiv u mužov s podozrením na obštrukciu výpuste močového mechúra (2).

Kombinácia alfablokátora (AB) alebo inhibítora 5-alfa reduktázy (5-ARI) + inhibítora fosfodiesterázy 5. typu (I-PDE5)

Dostupné lieky – metaanalýza 5 randomizovaných klinických štúdií (AB + 2 štúdie s tadalafilom 20 mg denne, AB + 2 štúdie so sildenafilom 25 mg denne a AB + 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 AB-om (2, 3). **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) (p < 0,022) (2, 3). **Kombinácia AB** (alebo 5-ARI) + **I-PDE5** je väčšinou dobre tolerovaná (2).

Iné kombinácie liekov

Začínajú sa objavovať štúdie hodnotiace dlhodobú efektívnosť a bezpečnosť **trojkombinácie liekov** (napríklad tamsulosín + dutasterid + antimuskarinikum imidafenacín) v porovnaní s dvojkombináciou (tamsulosín + dutasterid) u mužov s LUTS/BPH/OAB (17). Kombinovanú farmakoterapiu je vždy potrebné starostlivo zväziť, a to najmä u starších jedincov, pretože interakcia viacerých liekov u väčšinou polymorbídnych osôb a kumulácia možných vedľajších efektov takejto liečby môže viesť skôr k zhoršeniu zdravotného stavu pacientov (2, 3).

Nové lieky

V klinickom skúšaní (randomizované štúdie fázy II a III) sú v súčasnosti nasledovné **lieky ovplyvňujúce: a) prostatu** (antagonisty gonadotropín uvoľňujúceho hormónu, antagonisty estrogénových receptorov, lieky indukujúce apoptózu, vakcíny, agonisty vitamínu D, lieky ovplyvňujúce Rho kinázový systém a pod.); **b) močový mechúr** (ďalší agonisty β_3 adrenoreceptorov, kanabinoidy a pod.); **c) nervový systém** (blokátory neuromuskulárnych procesov, antagonisty tachykinínových receptorov a pod.). 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 (2, 3, 18).

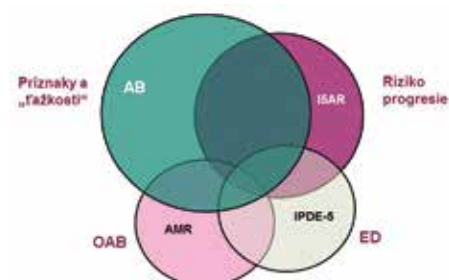
Tabuľka 3. Konzervatívna liečba a farmakoterapia príznakov dolných močových ciest u mužov s benígnou hyperpláziou prostaty: rýchlosť nástupu účinku a vplyv na niektoré základné parametre (2)

Liečba	Rýchlosť nástupu účinku	LUTS (IPSS)	Uroflowmetria (Qmax.)	Veľkosť prostaty	PVR	Progresa ochorenia
Pozorné vyčkávanie + behaviorálna terapia	mesiace	+ (-1,3 až -5,7 bodov)	-	-	-	?
A1B	dni	++ (-31 % až -48,2 %)	++ (+1,4 až +3,2 ml/s)	-	-/+ (-17 % až -39 %)	+++ (symptómy)
5-ARI	mesiace	+ (-13,3 % až -38,6 %)	++ (+1,4 až +2,2 ml/s)	+ až ++ (-15 % až -28 %)	-	+++ (retencia)
AMR Agonisty beta-3 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

LUTS - lower urinary tract symptoms, IPSS - International Prostate Symptom Score, Qmax. - maximálny prúd moču stanovený uroflowmetricky, PVR - postvoid residual urine (postmikčný reziduálny moč), A1B - alfa-1 blokátory (antagonisty alfa-1 adrenoreceptorov), 5-ARI - inhibítory 5-alfa reduktázy, AMR - antagonisty muskarínových receptorov (antimuskariniká, anticholinergiká), I-PDE5 - inhibítory fosfodiesterázy 5. typu

Obrázok 5. Súčasný komplexný pohľad na liečbu príznakov dolných močových ciest u mužov s benígnou hyperpláziou prostaty



AB - alfa blokátor, I5AR - inhibítory 5-alfa reduktázy, OAB - overactive bladder (hyperaktívny močový mechúr), AMR - antimuskarinikum, IPDE-5 - inhibítory fosfodiesterázy 5. typu, ED - erektilná dysfunkcia

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 pre efektívnu terapiu kľúčová. Liečebné možnosti súčasne bežne prístupnej, konzervatívnej terapie LUTS u mužov s BHP ukazuje tabuľka 3 (2). **Alfablokátory (AB)** v súčasnosti predstavujú **liečbu prvej línie** u mužov so symptomatickou BHP, pretože primárnym terapeutickým cieľom je sanáčia obťažujúcich príznakov. **Inhibítory 5-alfa reduktázy (5-ARI)** znižujú **progresiu BHP** a sú indikované u mužov s objemovo zväčšenou prostatou. Podstata **kombinovanej farmakoterapie LUTS/BHP** spočíva v dosiahnutí synergického efektu viacerých skupín liekov s cieľom zlepšenia príznakov a prevencie progresie BHP (obrázok 5). Existujú všeobecne

akceptované konzervatívne spôsoby liečby LUTS/BHP a ďalšie nové možnosti sa intenzívne skúmajú. Prehlbujúce sa vedomosti o danej problematike nastoľujú aj ďalšie otázky, ktoré budú zodpovedané už v blízkej budúcnosti (19, 20).

Literatúra

- Roehrborn C. Benign prostatic hyperplasia. In: Campbell - Walsh Urology. 11th ed. Saunders Elsevier; 2016:2425-2462.
- Gravas S, Bach T, Drake M, et al. Treatment of non-neurogenic male LUTS. In: EAU guidelines on prostate cancer. Arnhem: European Association of Urology; 2017:1-54.
- McNicholas T, Speakman M, Kirby R. Evaluation and nonsurgical management of benign prostatic hyperplasia. In: Campbell - Walsh Urology. 11th ed. Saunders Elsevier; 2016:2463-2503.
- Marenčák J. Diagnostika a liečba benígnej prostatickej hyperplázie. Monitor medicíny SLS. 2014;4(1-2):13-24.
- D'Silva K, Dahm P, Wong C. Does this man with lower urinary tract symptoms have bladder outlet obstruction? The rationale clinical examination: a systematic review. JAMA. 2014;312(5):535-542.
- 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.
- De Nunzio C, Brassetti 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.
- Russo A, La Groce G, Capogrosso P, et al. Latest pharmacotherapy options for benign prostatic hyperplasia. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2014;15(16):2319-2328.
- Liao Ch, Kuo H. Current consensus and controversy on the treatment of male lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia. Tzu Chi Med J. 2017;29(1):1-5.
- Yamaguchi O, Kakizaki H, Homma Y, et al. Safety and efficacy of mirabegron as 'add-on' therapy in patients with overactive bladder treated with solifenacin: a post-marketing, open-label study in Japan (MILAI study). BJU Int. 2015;116(4):612-622.
- Gacci M, Andersson K, Chapple Ch, et al. Latest evidence on the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. Eur Urol. 2016;70(1):124-133.

atment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. Eur Urol. 2016;70(1):124-133.

12. Marenčák J. Erektálna dysfunkcia a jej liečba. Praktické lekárnictvo. 2017;7(2):53-57.

13. De Monte C, Carradori S, Granese A, et al. Modern extraction techniques and their impact on the pharmacological profile of Serenoa repens extracts for the treatment of lower urinary tract symptoms. BMC Urol. 2014;14(1):1-11.

14. Marshall S, Raskolnikov D, Blanker M, et al. Nocturia: Current Levels of Evidence and Recommendations from the International Consultation on Male Lower Urinary Tract Symptoms. Urology. 2015;85(6):1291-1299.

15. 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-naive men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: 2-year CONDUCT study results. BJU Int. 2015;116(3):450-459.

16. 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.

17. 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 (Direct Study). Eur Urol Suppl. 2017;16(3):e924.

18. Thomas D, Chughtai B, Kini M, et al. Emerging drugs for the treatment of benign prostatic hyperplasia. Exp Opin Emerg Drugs. 2017;22(3):201-212.

19. Dahm F, Brasure M, MacDonald R, et al. Comparative effectiveness of newer medications for lower urinary tract symptoms attributed to benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol. 2017;71(3):570-581.

20. Presicce F, De Nunzio C, Tubaro A. Can long-term LUTS/BPH pharmacological treatment alter the outcomes of surgical intervention? Curr Urol Rep. 2017;18(1):72-79.

Doc. MUDr. Jozef Marenčák, PhD.
Zadunajská cesta 6/A,
851 01 Bratislava
jozef.marencak@gmail.com

