

Aktuální možnosti farmakoterapie symptomů dolních cest močových

Marcela Fontana

Urologická klinika 2. LF UK, Praha

Symptomy dolních cest močových (LUTS) představují širokou jednotku s multifaktoriální etiologií, léčba tedy není jednotná. U většiny nemocných s LUTS je farmakoterapie účinnou možností, jak tyto symptomy ovlivnit a zlepšit tak kvalitu života nemocných. K dispozici máme přípravky z více lékových skupin, které lze k dosažení co nejlepšího léčebného efektu účinně kombinovat. Následující text nabízí přehled aktuální farmakoterapie LUTS.

Klíčová slova: symptomy dolních cest močových, LUTS, farmakoterapie, antagonisté α -1 adrenoreceptorů, inhibitory 5 α -reduktázy, antagonisté muskarinových receptorů, agonisté β -3 receptorů, inhibitory fosfodiesterázy typu 5.

Current pharmacotherapeutical options of lower urinary tract symptoms

Lower urinary tract symptoms (LUTS) represent a wide unit with multifactorial etiology, and therefore, treatment is not uniform. In most patients with LUTS, pharmacotherapy is an effective option for managing these symptoms, thereby improving the quality of life. We have medications from various drug classes available, which can be effectively combined to achieve the best therapeutic outcome. The following text provides an overview of the current pharmacotherapy for LUTS. nce-based medicine principles are essential when searching for and critically evaluating information use in pregnancy.

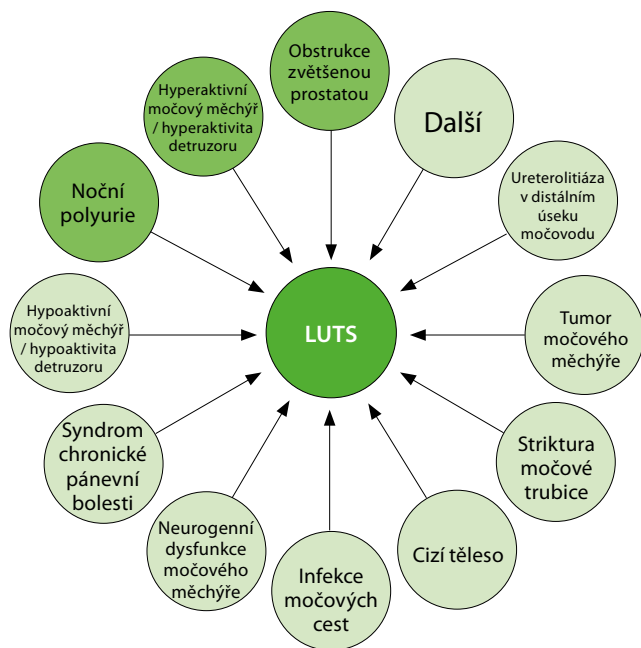
Key words: lower urinary tract symptoms, LUTS, pharmacotherapy, α -1 adrenoreceptor antagonists, 5 α -reductase inhibitors, muscarinic receptor antagonists, beta-3 agonists, phosphodiesterase 5 inhibitors.

Symptomy dolních cest močových (lower urinary tract symptoms, LUTS) představují souhrnný název pro obtíže spojené s plněním a vyprazdňováním močového měchýře. Tyto potíže jsou velmi časté a jejich výskyt narůstá s věkem (1). Etiologie těchto obtíží je multifaktoriální (Obr. 1).

U starších mužů bývají LUTS spojovány se subvezikální obstrukcí nejčastěji vlivem zvětšení prostaty (benign prostatic obstruction, BPO). Pojem benigní hyperplazie prostaty (benign prostatic hyperplasia, BPH) je vyhrazen pro histologické změny prostatické žlázy spojené s proliferací žlázek přechodné a periuretrální změny, zjištěné v páté dekádě u 40 %, po osmdesátém roce již u naprosté většiny mužů, tyto však nemusejí korelovat s klinickými potížemi. Na těchto změnách se podílí více vlivů, klíčovou roli hrají hormonální změny a rodinná predispozice. LUTS jsou časté i žen, častější jsou iritační příznaky (časté močení, urgency, urgentní inkontinence), označované jako syndrom dráždivého močového měchýře (overactive bladder syndrome, OAB). Prevalence OAB se pohybuje okolo 20 % a výskyt se opět zvyšuje s narůstajícím

věkem. Příčina vzniku OAB není objasněna, roli hraje dysbalance mezi inhibiční a excitační inervací močového měchýře, obezita, nadměrný přísun kofeinu či alkoholu a další (2). U mužů mají vliv rovněž změny detruzoru způsobené obstrukcí (BPO). Příčin LUTS je ale mnohem více, mohou být důsledkem např. dysfunkce močového měchýře (vyjma výše zmiňované hyperaktivity detruzoru i jeho hypoaktivity), jinými funkčními či anatomickými abnormitami urogenitálního traktu (např. litiáza, zánět, cizí těleso, tumor a další) či noční polyurií. Vliv na LUTS má medikace (např. užívání diuretik) či souběžná interní onemocnění (např. podíl interních komorbidit na nočním močení) (1).

Diagnostiku a léčbu LUTS by měl provádět specialista, urolog. Diagnostika se opírá o zhodnocení obtíží pacienta, nápomocné mohou být validované dotazníky např. IPSS (Mezinárodní skóre prostatických symptomů), užitečné je zhodnocení mikčního deníku (pacientem prováděný záznam o příjmu tekutin a výdeji moči). Důležitý je správný odběr anamnézy, včetně znalosti kompletní aktuálně užívané medikace. Součástí základního urologického vyšetření je fyzikální vyšetření pa-

Obr. 1. Příčiny LUTS (převzato z EAU Guidelines (1))

cienta, ultrasonografické vyšetření orgánů močových cest (včetně zhodnocení postmiktického rezidua), hodnocení proudu moči uroflowmetrií a vybraná laboratorní vyšetření (např. biochemické a mikrobiologické vyšetření moči, stanovení renálních funkcí či prostatického specifického antigenu). V indikovaných případech se doplňují další potřebná vyšetření, např. urodynamické vyšetření, uretrocytoskopie a další.

U řady nemocných nejsou LUTS natolik obtěžující, že by vyžadovaly léčbu. Prvním krokem bývá úprava životního stylu – zejména pitného režimu – např. redukce tekutin před spaním může vést ke snížení počtu nykturií; omezení příjmu kofeinu a alkoholu pomáhá zmírnit iritační příznaky; vhodné načasování užívání diuretik a další (1). K ovlivnění LUTS především v souvislosti s BPO je volně dostupná řada přípravků na rostlinné bázi (fytofarmaka), mezi nejčastěji užívané patří výtažky z plodů trpasličí palmy *Serenoa repens*, semen tykve obecné (*Cucurbita pepo*), kůry africké švestky (*Pygeum africanum*), kopřivy dvoudomé (*Urtica dioica*) nebo vrbovky malokvěté (*Epilobium parviflorum*), často v kombinaci. Užívání těchto přípravků má dlouhou tradici a je poměrně časté. Fytofarmaka jsou dobře snášena a mají minimální nežádoucí účinky. Jejich účinnost však nebyla ověřena velkými klinickými studiemi. Podle doporučení EAU lze u mužů s LUTS způsobenými BPO, kteří se obávají nežádoucích účinků tradiční farmakoterapie, zvážit fytoterapii extrakty *Serenoa repens*. Účinnost léčby nemusí být dostatečná (1). Minimalizaci rizik fyto terapie u urologických obtíží včetně LUTS diskutuje Šolínová (3).

Farmakoterapie LUTS

Farmakoterapie je vhodná u obtěžujících LUTS v případě nedostatečného efektu režimových opatření. Současná medicína nabízí bohaté portfolio medikamentózní léčby, k dosažení optimálního efektu lze zástupce jednotlivých lékových skupin vhodně kombinovat. Léčba je dlouhodobá, většinou symptomatická. Trendem je snaha o individualizaci léčby dle potřeb pacienta. Následující text nabízí přehled jednotlivých lékových skupin.

Antagonisté α -1 adrenoreceptorů

Zástupci: alfuzosin, doxazosin, tamsulosin, terazosin, silodosin (viz Tab. 1).

Pro svou dobrou účinnost se většinou jedná o léčiva první volby u mužů s LUTS. Inhibicí konstriktčního účinku noradrenalinu bloádou α -1 adrenoregérních receptorů dochází k relaxaci hladké svaloviny prostaty a hrdla močového měchýře a tím ke snížení obstrukce. Výhodou je rychlý nástup účinku – ke zmírnění LUTS dochází v průběhu několika dní, plný efekt se rozvíjí za několik týdnů. Léčba je symptomatická a nemá vliv na další průběh onemocnění.

Tato léčiva jsou obecně dobře tolerována. Zejména při zahájení léčby může docházet k závratím či ortostatické hypotenzi. Tyto nežádoucí účinky jsou častější u přípravků s nízkou uroselektivitou, které ovlivňují i α -1 receptory v cévách (doxazosin, terazosin). Ke snížení rizika těchto nežádoucích účinků je vhodné tyto léčiva užívat večer. Muže je třeba upozornit i na riziko zhoršení ejakulace – snížení množství ejakulátu až úplnou absencí ejakulace – častější u mladších mužů a u přípravků s vyšší uroselektivitou (silodosin, tamsulosin). Pro riziko peroperačního syndromu vlnící (plovoucí) duhovky (intraoperative floppy iris syndrome, IFIS) je vhodné tato léčiva vysadit před plánovanou operací katarakty (1, 4, 5).

Tab. 1. Antagonisté α -1 adrenoreceptorů

Antagonisté α -1 adrenoreceptorů			
Zástupci	Dávkování	Nežádoucí účinky	Klinické poznámky
Alfuzosin	10 mg 1x denně	- hypotenze, hl. ortostatická (hl. doxazosin, terazosin) - tachykardie - poruchy ejakulace - peroperační syndrom vlnící duhovky	- vhodné užívat navečer - rychlý nástup účinku (dny až týdny) - neovlivňují další průběh onemocnění
Doxazosin	4 mg 1x denně (v léčbě hypertenze až 2x denně)		
Tamsulosin	0,4 mg 1x denně		
Terazosin	5 mg 1x denně		
Silodosin	4 až 8 mg 1x denně		

Inhibitory 5 α -reduktázy

Zástupci: dutasterid, finasterid (viz Tab. 2).

Inhibitory 5 α -reduktázy (5ARI) jsou vhodné u mužů se středně těžkými až těžkými LUTS a zvětšenou prostatou. Mechanismem účinku je zabránění přeměny testosteronu na jeho aktivní metabolit dihydrotestosteron v buňkách prostaty, dochází k zamezení růstu prostatické žlázy a při dlouhodobém užívání indukci apoptózy k redukci jejího

Tab. 2. Inhibitory 5 α -reduktázy

Inhibitory 5 α -reduktázy			
Zástupci	Dávkování	Nežádoucí účinky	Klinické poznámky
Finasterid	5 mg 1x denně	- snížení libida, poruchy erekce a ejakulace - gynekomastie	- velmi pomalý nástup účinku (6 až 12 měsíců) - vliv na další progresi onemocnění - nevhodné u dárců krve - vliv na hodnoty prostatického specifického antigenu (PSA) – nutno zohlednit při screeningu karcinomu prostaty
Dutasterid	0,5 mg 1x denně		

objemu. Nezbytné je dlouhodobé užívání, účinek se projeví nejdříve za 6–12 měsíců. Tato léčiva nepůsobí pouze symptomaticky, ale pomáhají ovlivnit další progresi onemocnění – snižují riziko akutní zástavy močení i nutnosti chirurgického výkonu na prostatě (1, 5).

Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří zhoršení sexuálních funkcí – snížení libida, poruchy erekce a ejakulace. Může se objevit gynekomastie (5).

Kombinovaná terapie – antagonisté α -1 adrenoreceptorů a inhibitory 5 α -reduktázy

Tato kombinace účinně spojuje výhody obou lékových skupin – rychlou úlevu od obtíží (antagonisté α -1 adrenoreceptorů) a snížení rizika progresse onemocnění (SARI). Kombinovaná léčba oproti monoterapii účinně snižuje riziko progresse onemocnění, akutní retence moči i nutnosti podstoupit chirurgický výkon (6, 7, 8). Nevýhodou je vyšší výskyt nežádoucích účinků. Dostupná je fixní kombinace tamsulosinu 0,4 mg s dutasteridem 0,5 mg, užívání jedné tablety obsahující obě účinné látky je pro pacienty jednodušší. Kombinovaná léčba je vhodná zejména u mužů se středním až závažnými LUTS a vysokým rizikem progresse onemocnění (např. prostata větší než 40 ml, vyšší postmiktický reziduum) (1).

Antagonisté muskarinových receptorů

Zástupci: 1. generace: oxybutinin, trospium, propiverin; 2. generace (uroselektivní): tolterodin, fesoterodin, solifenacin, darifenacin (viz Tab. 3).

Inhibicí kontrakcí detruzoru močového měchýře antagonisté muskarinových receptorů zmírňují iritační příznaky – snižují frekvenci mikce, urgencye i urgentní inkontinenci. Tato léčiva se užívají k ovlivnění iritačních LUTS u mužů i u žen (1, 2, 5).

Effekt antimuskarinik na močový měchýř je zprostředkován bloádou M2 a M3 receptorů. Při užívání může být riziko zhoršení evakuace močového měchýře a nárůstu postmiktického rezidua. Léčba není vhodná u nemocných s poruchou vyprazdňování močového měchýře (postmiktický reziduum >150 ml). Ovlivnění muskarinových receptorů v jiných částech těla zejména u neselektivních přípravků (1. generace) je podkladem nejčastějších nežádoucích účinků, které zahrnují sucho v ústech, suché oči, poruchy vidění, zácpa a bolesti hlavy (periferní nežádoucí účinky). Antimuskarinika 2. generace (uroselektivní) bývají většinou lépe tolerována, výskyt nežádoucích účinků je vzhledem k jejich vyšší selektivitě k cílovým M2 a M3 receptorům nižší. Při podávání antimuskarinik jsou obávané zejména centrální nežádoucí účinky zprostředkované ovlivněním M1 receptorů. U neselektivních přípravků či přípravků prostupujících hematoencefalickou bariérou je riziko zhoršení kognitivních

funkcí (především u oxybutininu; nehrozí u trospia), na tuto skutečnost je třeba myslet zejména u seniorů či diabetiků (zvýšená prostupnost hematoencefalické bariéry). Při delším užívání těchto léčiv může hrozit riziko vzniku demence. Vždy bychom se měli snažit zohlednit celkovou anticholinergní nálož pacienta, neboť při současném užívání s léčivými s anticholinergním účinkem (např. bronchodilatancia, antidepresiva, antipsychotika, antihistaminika a další) dochází k adici nežádoucích účinků. U nemocných s přítomným kognitivním deficitem bychom se podávání antimuskarinik měli vyhnout. Podání těchto léčiv je dále kontraindikováno u pacientů s (nekontrolovaným) glaukomem s úzkým úhlem, u nemocných s korigovaným glaukomem je třeba opatrnosti. Kontraindikací podání těchto léčiv je rovněž myasthenia gravis, toxické megakolon či gravidita (1, 2, 5, 9).

Kombinovaná léčba – antagonisté α -1 adrenoreceptorů a antagonisté muskarinových receptorů

U mužů, u kterých monoterapie antagonisty α -1 adrenoreceptorů nevede k dostatečnému ovlivnění iritačních příznaků, je vhodné léčbu doplnit o antagonistu muskarinových receptorů. K dispozici je fixní kombinace tamsulosinu 0,4 mg se solifenacinem 6 mg. Ovlivnění zejména iritačních příznaků vede ke zvýšení kvality života pacientů a zlepšení jejich adherence k léčbě (1, 2).

Agonisté β -3 receptorů

Zástupci: mirabegron, vibegron (aktuálně nedostupný v ČR) (viz Tab. 4).

Agonisté β -3 receptorů se shodně s antagonisty muskarinových receptorů užívají k ovlivnění iritačních LUTS, jak u mužů, tak u žen. Mechanismem jejich účinku je přímá relaxace hladké svaloviny močového měchýře, a tedy snížení kontrakcí detruzoru v průběhu plnění měchýře, bez ovlivnění jeho kontrakility při močení (1).

I zde je třeba nemocné upozornit na pomalý nástup účinku – ke snížení četnosti močení, urgencí i epizod urgentní inkontinence dochází v průběhu týdnů až měsíců. Nejčastější nežádoucí účinky zahrnují tachykardii, hypertenzi, bolesti hlavy, závratě či gastrointestinální nežádoucí účinky (nevolnost, zácpa, průjem). Mezi méně časté nežádoucí účinky se řadí palpitace a fibrilace síní. U nemocných užívajících mirabegron byla popsána vyšší četnost infekcí močových cest. V porovnání s antimuskariniky je tolerance agonistů β -3 receptorů lepší, tato léčiva neovlivňují kognitivní funkce, což je výhodné zejména u starších pacientů. Léčiva jsou nevhodná u pacientů s nekorigovanou arteriální hypertenzí a opatrnosti je třeba u nemocných s poruchami srdečního rytmu. Při užívání

Tab. 3. Antagonisté muskarinových receptorů

Antagonisté muskarinových receptorů			
Zástupci	Dávkování	Nežádoucí účinky	Klinické poznámky
Oxybutynin	5 mg 1–3x denně	■ sucho v ústech ■ suché oči, poruchy vidění ■ nauzea ■ zácpa ■ negativní vliv na kognitivní funkce, riziko rozvoje demence	■ pomalý nástup účinku (týdny až měsíce) ■ riziko zhoršení vyprazdňování měchýře ■ zohlednit kognitivní stav pacienta a jeho celkovou anticholinergní zátěž pacienta
Trospium	15, 20, 30 mg 2–3x denně užití před jídlem		
Propiverin	5, 15, 30, 45 mg 1–3x denně užití s jídlem		
Tolterodin	1, 2, 4 mg 1–2x denně		
Fesoterodin	4, 8 mg 1x denně		
Solifenacin	5, 10 mg 1x denně		
Darifenacin	7,5, 15 mg 1x denně		

těchto léčiv nebylo popsáno významné zvýšení postmikčního rezidua, riziko zástavy močení je malé. Agonisty β -3 receptorů lze kombinovat s antagonisty α -1 adrenoreceptorů, inhibitory 5 α -reduktázy a vzhledem k odlišnému mechanismu účinku ovlivnění iritačních LUTS i antagonisty muskarinových receptorů (1, 2, 5, 10, 11).

Tab. 4. Agonisté β -3 receptorů

Agonisté β -3 receptorů			
Zástupci	Dávkování	Nežádoucí účinky	Klinické poznámky
Mirabegron	50 mg 1x denně	■ tachykardie ■ bolesti hlavy ■ závratě ■ hypertenze ■ nevolnost, zácpa, průjem	■ pomalý nástup účinku (týdny až měsíce)

Inhibitory fosfodiesterázy typu 5

Zástupci: tadalafil 5 mg.

Inhibice enzymu fosfodiesteráza typu 5 vede k přerušení odbourávání cyklického guanosin monofosfátu, který působí relaxaci hladkých svalových vláken detruzoru močového měchýře, prostaty a uretry, současně se zlepšuje prokrvení pánevní oblasti. Cyklický guanosin monofosfát rovněž představuje významný proerekční působek, který zprostředkovává relaxaci hladké svaloviny topořivých těles penisu a usnadňuje nástup erekce (1, 5).

Denní užívání tadalafilu v dávce 2,5 mg nebo 5 mg zlepšuje LUTS a současně i erekci, léčivo je tedy vhodné zejména u mužů s kombinací těchto obtíží. Tato léčiva jsou vhodná spíše u mužů s malou tíží LUTS. Léčba není spojena s negativním vlivem na ejakulaci (1).

Tadalafil bývá dobře tolerován, nežádoucí účinky jsou obvykle mírné a většinou přechodné. Mezi nejčastější patří zarudnutí v obličeji (flush), ucpaný nos, bolesti hlavy nebo svalové bolesti. Kontraindikací podání inhibitorů fosfodiesterázy typu 5 představuje závažná kardiální anamnéza a současné užívání nitrátů a donorů oxidu dusnatého či inhibitory guanylátcyklázy (riociguat, vericiguat) (1, 5). Tadalafil nemá úhradu z veřejného zdravotního pojištění.

LITERATURA

1. Cornu J-NL, Gravas S, Gacci M, et al. Management of Non-neurogenic Male LUTS. EAU Guidelines. Arnhem: EAU Guidelines Office; 2025. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/management-of-non-neurogenic-male-luts>.
2. Harding C, Lapitan MC, Arlandis S, et al. Non-neurogenic Female LUTS. EAU Guidelines. Arnhem: EAU Guidelines Office; 2025. Dostupné také z: <https://uroweb.org/guidelines/non-neurogenic-female-luts>.
3. Šolínová J. Farmaceutická péče při samoléčení běžných urologických potíží. Čes. slov. Farm. 2024;1(73):48-56.
4. Djavan B, Chapple C, Milani S, et al. State of the art on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. Urology. 2004 Dec;64(6):1081-8.
5. SPC jednotlivých léků, dostupné z Databáze léků. Státní ústav pro kontrolu léčiv [Internet]. SÚKL: ©2010 [cit. 15.01.2025]. Available from: <https://www.sukl.cz/>.
6. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al. CombAT Study Group. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. Eur Urol. 2010 Jan;57(1):123-31.
7. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, et al. Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and com-

Desmopresin

Noční polyurie je definována jako nadměrná produkce moči v průběhu spánku. Problematika nykturie je velmi složitá, multifaktoriální a přístup k řešení těchto obtíží by měl být co nejkomplexnější. Příčin noční polyurie je mnoho – s věkem narůstá podíl nočního močení k celkové 24hodinové diuréze, významnou roli hrají interních komorbidit, poruchy spánku, další častou příčinou bývá snížení sekrece antidiuretického hormonu (ADH). Desmopresin, analog ADH, ovlivňuje prostřednictvím V2 receptorů ve sběrných kanálcích ledvin homeostázu vody zvyšováním její reabsorpce. Desmopresin se podává sublinguálně před spaním, doba jeho účinku je 8–12 h, snižuje tvorbu moči v průběhu noci až o 40 %, snižuje tak nucení na močení a počet nykturií (10). Počáteční dávka je 60 μ g a dávku lze při nedostatečném efektu a dobré toleranci léčby navýšit až na 240 μ g. Zásadní je poučit nemocného o nutnosti restrikce tekutin – 1 hodinu před a 8 hodin po podání nesmí příjem tekutin převýšit 200 ml (5).

Nejčastější nežádoucí účinky zahrnují bolesti hlavy a závratě. Nejnebezpečnější komplikací je hyponatremie, ke které jsou náchylnější starší pacienti (12). Stanovení natremie před zahájením léčby i monitorace v průběhu léčby jsou doporučeny. Desmopresin není vhodný u osob starších 65 let. Kontraindikace zahájení léčby představují zejména srdeční insuficience či jiná onemocnění vyžadující léčbu diuretiky, renální insuficience, známá hyponatremie či syndromem nepřiměřené sekrece ADH (5).

Závěr

Etiologie LUTS je multifaktoriální, jedná se širokou jednotku, která nemá pouze jednu kauzální léčbu. Aktuální možnosti farmakoterapie zahrnují více lékových skupin, které je možné k dosažení optimálního léčebného efektu účinně kombinovat. Zlepšení mikčních obtíží typicky vede ke zlepšení kvality života pacientů. Léčba je dlouhodobá, mnohdy doživotní. Nemocní s LUTS patří do péče specialisty, urologa.

8. Roehrborn CG, Oyarzabal Perez I, Roos EP, 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):450-9.
9. Krhut J, Ryšánková K, Zachoval R. Nežádoucí účinky anticholinergik užívaných v léčbě hyperaktivního močového měchýře na centrální nervový systém. Čes. Urol. 2024; 28(3):133-140.
10. Kakizaki H, Lee KS, Yamamoto O, et al. Mirabegron Add-on Therapy to Tamsulosin for the Treatment of Overactive Bladder in Men with Lower Urinary Tract Symptoms: A Randomized, Placebo-controlled Study (MATCH). Eur Urol Focus. 2020;6(4):729-737.
11. Kaplan SA, Herschorn S, McVary KT, 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.
12. Drlík P. Nykturie – současné možnosti terapie. Urolog. pro Praxi. 2010;11(4):176-179.