



Současná farmakoterapie benigní hyperplazie prostaty dle doporučení EAU

Aleš Horák

ANDROPHARM medical, s. r. o., Ostrava

Farmakologická léčba je základem konzervativní léčby symptomů dolních močových cest (LUTS) při benigní hyperplazii prostaty (BHP). V současnosti jsou základem farmakologické léčby α 1-blokátory, inhibitory 5 α -reduktázy, antagonisté muskarinových receptorů, inhibitory fosfodiesterázy 5, agonisté beta-3 adrenoreceptorů a kombinace některých z nich. V indikovaných případech lze u pacientů s méně významnými LUTS použít fytofarmaka, nejčastěji s obsahem *Serenoa repens*.

Klíčová slova: benigní hyperplazie prostaty, α 1-blokátory, inhibitory 5 α -reduktázy, antagonisté muskarinových receptorů, inhibitory fosfodiesterázy 5, agonisté beta-3 adrenoreceptorů, *Serenoa repens*.

The actual pharmacotherapy benign hyperplasia according to EAU Guidelines

Pharmacological treatment is the basis for conservative treatment of lower urinary tract symptoms (LUTS) in benign prostatic hyperplasia (BPH). Currently, pharmacological treatment is based on α 1-blockers, 5 α -reductase inhibitors, muscarinic receptor antagonists, phosphodiesterase 5 inhibitors, beta-3 adrenoceptor agonists and a combination of some of them. In indicated cases, phytopharmaceuticals, most commonly containing *Serenoa repens*, may be used in patients with minor LUTS.

Key words: benign prostatic hyperplasia, α 1-blockers, 5 α -reductase inhibitors, antagonists, muscarinic receptors, phosphodiesterase 5 inhi-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
MUDr. Aleš Horák, andropharm@seznam.cz
ANDROPHARM medical, s. r. o., Opavská 6192, 708 00 Ostrava-Poruba

Převzato z: Urol. praxi 2021; 22(3): 125–132
Článek přijat redakcí: 1. 4. 2021
Článek přijat k publikaci: 25. 4. 2021



bitors, beta-3 adrenoceptor, agonists, *Serenoa repens*.

Farmakologická léčba benigní hyperplazie prostaty (BHP) v posledních desetiletích prošla vývojem jednak uvedením nových preparátů do praxe, nebo již běžně používaných v nové indikaci pro léčbu BHP, a to v monoterapii nebo v kombinaci. Zvláštní problematikou je fytoterapie vycházející z tradičního empirického použití rostlinných extraktů. Uceleným přehledem současné farmakoterapie BHP jsou guidelines EAU. I nadále probíhají klinické studie ke stanovení optimální indikace, účelnosti a bezpečnosti farmakoterapie v léčbě BHP.

Antagonisté $\alpha 1$ -receptorů ($\alpha 1$ -blokátory)

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku $\alpha 1$ -blokátorů spočívá v inhibici účinku endogenně uvolněného noradrenalinu na hladké svalové buňky v prostatě, a to vede ke snížení tonu prostaty a výtokové obstrukce močového měchýře (BOO) (1, 2). Určitou roli v účinku $\alpha 1$ -blokátorů zde mohou hrát i $\alpha 1$ -adrenoreceptory umístěné mimo prostatu (např. močový měchýř a/nebo mícha) a $\alpha 1$ -adrenoreceptorové podtypy (adrenoreceptory $\alpha 1B$ nebo $\alpha 1D$). Bohužel ovlivnění $\alpha 1$ -adrenoreceptorů v krevních cévách, jiných neprostatických buňkách hladkého svalstva a v centrálním nervovém systému způsobuje nežádoucí účinky $\alpha 1$ -blokátorů.

Dostupné látky

V současné době jsou k dispozici tyto $\alpha 1$ -blokátory: hydrochlorid alfuzosin (alfuzosin); doxazosin mesylát (doxazosin); silodosin; tamsulosin

hydrochlorid (tamsulosin); terazosin hydrochlorid (terazosin); naftopidil (není dostupný v EU). Alfa1-blokátory existují v různých lékových formách. Tyto lékové formy vedou k různým farmakokinetickým profilům a profilům snášenlivosti, celkový rozdíl v klinické účinnosti mezi jednotlivými lékovými formami jsou však zanedbatelné.

Klinické účinky

Ze srovnání účinnosti jednotlivých $\alpha 1$ -blokátorů vyplývá, že všechny $\alpha 1$ -blokátory mají podobnou účinnost ve vhodných dávkách (6). Rychlost nástupu klinických účinků je během několika hodin až dnů na rozdíl od placebo s popsanou účinností až za několik týdnů (4).

Kontrolované studie ukazují, že $\alpha 1$ -blokátory obvykle snižují IPSS přibližně o 30–40 % a zvyšují Q_{max} přibližně o 20–25 %. Nicméně k určitým zlepšením však došlo i v oblasti odpovídající ramenu placebo (3, 7). V otevřených studiích došlo ke zlepšení IPSS až o 50 % a u Q_{max} bylo zdokumentováno zvýšení až o 40 % (3, 7).

Alfa1-blokátory mohou snížit jak jímací, tak vyprazdňovací LUTS. Krátkodobé studie s délkou sledování do jednoho roku neprokazují rozdíl v účinnosti $\alpha 1$ -blokátorů v závislosti na velikosti prostaty, nicméně delší sledování ukazují lepší výsledky u prostat menších (< 40 ml) (1). U všech věkových skupin byla pozorována srovnatelná účinnost $\alpha 1$ -blokátorů (7).

Dosavadní výsledky dlouhodobých studií ukazují, že $\alpha 1$ -blokátory nesnižují velikost prostaty a ani bohužel nedokážou zabránit akutní retenci moči AUR (8). Nedávné výsledky však naznačují, že použití $\alpha 1$ -blokátoru (alfuzosin a tamsulosin) přeci jen může mít pozitivní vliv na riziko AUR (11).



Zlepšení IPSS a $Q_{\max}$ během léčby $\alpha 1$ -blokátorem přetrvává po dobu nejméně čtyř let (1).

Nežádoucí účinky

Tolerance a bezpečnost $\alpha 1$ -blokátorů vyplývá z distribuce ve tkáních, selektivitou a farmakokinetickým profilem jednotlivých lékových forem.

Nejčastější nežádoucí účinky $\alpha 1$ -blokátorů jsou astenie, závratě a ortostatická hypotenze. Vazodilatační účinky jsou nejvýraznější u doxazosinu a terazosinu a jsou méně časté u alfuzosinu a tamsulosinu. Pacienti s kardiovaskulární komorbiditou a vazoaktivní léčbou mohou být náchylní k nežádoucí vazodilataci způsobené $\alpha 1$ -blokátorem. U selektivního silodosinu je však frekvence hypotenze srovnatelná s placebem.

V roce 2005 byl v souvislosti s užíváním $\alpha 1$ -blokátorů u operace oční katarakty popsán nežádoucí účinek pod názvem syndrom „vlající“ duhovky – Floppy Iris Syndrome (IFIS).

Zvýšené riziko IFIS bylo prokázáno u alfuzosinu, doxazosinu, tamsulosinu nebo terazosinu.

U tamsulosinu bylo riziko IFIS největší. V případě plánované operace katarakty by neměla být zahájena léčba $\alpha 1$ -blokátory a v případě již zahájené terapie by měl být o této skutečnosti informován oftalmolog a léčba $\alpha 1$ -blokátory přerušena.

V oblasti sexuální nebyl prokázán negativní účinek $\alpha 1$ -blokátorů na libido, dokonce je popisováno i mírné zlepšení erekce. Nicméně ve srovnání s placebem se při užívání $\alpha 1$ -blokátorů vyskytuje abnormální ejakulace (13). Původní domněnka, že se jedná o tzv. retrográdní ejakulaci, se nepotvrdila, novější poznatky spíše ukazují na pokles objemu semenné tekutiny nebo její nepřítomnosti během ejakulace. Tento nežádoucí účinek

se projevuje spíše u mladších pacientů a více selektivních $\alpha 1$ -blokátorů, jako je tamsulosin a silodosin (14). Ukazuje se, že čím má $\alpha 1$ -blokátor lepší účinek na zlepšení klinických příznaků a průtokové parametry, tím je vyšší riziko ejakulární dysfunkce.

Doporučení

Závěrem lze konstatovat, že $\alpha 1$ -blokátory lze považovat za 1. linii léčby mužských LUTS vzhledem k jejich rychlému nástupu účinku, dobré účinnosti a nízké četnosti a závažnosti nežádoucích účinků. Nicméně $\alpha 1$ -blokátory nezabraňují výskytu AUR nebo potřebě chirurgického zákroku. Oftalmologové by měli být informováni o použití $\alpha 1$ -blokátoru před operací šedého zákalu, starší pacienti o riziku ortostatické hypotenze a sexuálně aktivní pacienti léčení selektivními $\alpha 1$ -blokátory o riziku ejakulární dysfunkce (1).

Inhibitory 5 α -reduktázy (5-ARI)

Mechanismus účinku

Androgenní účinky na prostatu jsou zprostředkovány dihydrotestosteronem (DHT), který vzniká z testosteronu prostřednictvím enzymu 5 α -reduktáza (15), který má dvě izoformy: 5 α -reduktáza typu 1 s převládající expresí a aktivitou v kůži a játrech, a 5 α -reduktáza typu 2 s převládající expresí a aktivitou v prostatě. 5-ARI indukují apoptózu epitelových buněk prostaty, což vede ke snížení velikosti prostaty asi o 18–28 % a snížení sérové hladiny PSA asi o 50 % po šesti až dvanácti měsících léčby (16). Střední objem prostaty a snížení PSA může být po dlouhodobé léčbě ještě výraznější.



Dostupné látky

Pro klinické použití jsou k dispozici dvě látky: dutasterid a finasterid. Finasterid inhibuje pouze 5 α -reduktázu typu 2, zatímco dutasterid inhibuje oba typy 5 α -reduktázy (duální 5-ARI). Kontinuální léčba snižuje koncentrace DHT v séru přibližně o 70 % s finasteridem a 95 % s dutasteridem. Nicméně, koncentrace DHT v prostatě je snížena na podobnou úroveň (85–90 %) oběma 5-ARI.

Klinické účinky

Klinické účinky jsou patrné ve srovnání s placebem po léčbě nejméně šest měsíců. Po dvou až čtyřech letech léčby 5-ARI zlepšují IPSS, snižují objem prostaty o 18–28 % a zvyšují $Q_{\max}$ u pacientů s LUTS v důsledku zvětšení prostaty (1). Dutasterid a finasterid jsou stejně účinné při léčbě LUTS (16, 18). Zlepšení příznaků závisí na počáteční velikosti prostaty. Dutasterid vykazuje lepší výsledky než finasterid při ovlivnění IPSS, objemu prostaty a rizika AUR a zvýšení $Q_{\max}$ u pacientů s prostatou < 40 (19, 20, 21).

Na základě výsledků studií PLESS a MTOPS 5-ARI na rozdíl od α 1-blokátorů snižují dlouhodobě (> 1 rok) riziko AUR nebo nutnost chirurgického zákroku (16, 22).

Otevřené studie prokázaly relevantní změny urodynamických parametrů. Kromě toho může finasterid snížit ztrátu krve během transuretrální operace prostaty pravděpodobně vlivem na prostatickou vaskularizaci (1).

Nežádoucí účinky

Nejčastějšími nežádoucími účinky 5-ARI jsou snížené libido, erektilní dysfunkce (ED) a méně často poruchy ejakulace, jako je retrográdní ejakulace, selhání ejakulace nebo snížený objem spermatu (1, 4). U 1–2 % pacientů se vyvíjí

gynekomastie s citlivostí prsou nebo bradavek. Dvě studie naznačují, že léčba 5-ARI je spojena s vyšším výskytem vysoce high-grade karcinomů, nicméně nebyl prokázán žádný příčinný vztah (23, 24). Stejně tak existuje dlouhodobá diskuze o potenciálních kardiovaskulárních vedlejších účincích 5-ARI, a to zejména dutasteridu. Populační studie z Tchaj-wanu a Ontaria nezjistila souvislost mezi použitím 5-ARI a zvýšeným výskytem kardiovaskulárních vedlejších účinků (1).

Doporučení

Závěrem lze zvážit léčbu pomocí 5-ARI u mužů se středně těžkou až závažnou LUTS a zvětšenou prostatu (> 40 ml) a/nebo zvýšenou koncentrací PSA (> 1,4–1,6 ng/ml). Mohou zabránit riziku AUR a potřebě chirurgického zákroku. Vzhledem k pomalému nástupu účinku nejsou vhodné pro krátkodobé použití. Jejich účinek na PSA je třeba vzít v úvahu v souvislosti s včasnou detekcí karcinomu prostaty.

Antagonisté muskarinových receptorů

Mechanismus účinku

Svalovina detruzoru je inervována parasympatickými nervy prostřednictvím neurotransmiteru acetylcholin na muskarinových receptorech hladkého svalstva. Muskarinové receptory se nacházejí také na uroteliálních buňkách močového měchýře a epitelových buňkách slinných žláz. Bylo popsáno pět typů muskarinových receptorů (M1–M5), z nichž M2 a M3 převládají v detruzoru. Podtyp M2 je početnější, ale podtyp M3 je funkčně důležitější při kontrakcích močového měchýře. Antimuskarinové účinky mohou být také indukovány nebo modulovány jinými typy buněk, jako je urotel močového měchýře nebo centrální nervový systém (1).



Dostupné látky

Pro léčbu jímacích projevů hyperaktivního měchýře (OAB) jsou registrováni následující antagonisté muskarinových receptorů: darifenacin hydrobromid (darifenacin); fesoterodin fumarát (fesoterodin); oxybutynin hydrochlorid (oxybutynin); propiverin hydrochlorid (propiverin); solifenacin sukcinil (solifenacin); tolterodin tartrát (tolterodin) a trospium chlorid (1, 25).

Klinické účinky

Antimuskarinika byla testována v minulosti především u žen, protože se předpokládalo, že LUTS u muže vyžadují specifické léky s účinkem na prostatu. Tento předpoklad však není podložen vědeckými důkazy (26).

Byla testována účinnost jednotlivých antimuskarinik v monoterapii u mužů s OAB bez BOO (1). Tolterodin může významně snížit urgentní inkontinenci, denní nebo 24hodinovou frekvenci a zároveň zlepšit vnímání přínosu léčby u pacientů. Solifenacin signifikantně zlepšil průměrné vnímání stavu močového měchýře, OAB symptomového skóre a celkové vnímání problémů s močovým měchýřem. Fesoterodin zlepšil frekvenci mikce, urgentních epizod a epizod urgentní inkontinence (UUI). Výrazné snížení denní frekvence mikce, nykturií, UUI, IPSS ve srovnání se základními hodnotami po 12–25 týdnech ukazují otevřené studie s tolterodinem (27, 28). Výsledky randomizované klinické studie (RCT) TIMES ukazují, že monoterapie tolterodinem ER významně snížila epizody UUI za 24 hodin ve srovnání s placebem v průběhu 12 týdnů. Nicméně tolterodin ER významně nezlepšil urgence, celkové skóre IPSS nebo skóre QoL ve srovnání s placebem. Významně lepších výsledků bylo dosaženo při kombinaci tolterodinu ER spolu s tamsulosinem (1).

Další analýza ukázala, že větší prospěch z antimuskarinik mají muži s hladinou PSA < 1,3 ng/ml a s menší prostatou (29). Dvě další studie zjistily pozitivní účinek antimuskarinik u pacientů s OAB a současné BPO. V malé RCT propiverin snížil frekvenci mikce a počet epizod urgencí (1).

Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky antimuskarinik zahrnují sucho v ústech (až 16 %), zácpu (až 4 %), obtížné močení (až 2 %), nasofaryngitidu (až 3 %) a závratě (až 5 %).

Zvýšení postmikčního rezidua (PVR) u mužů bez BOO je minimální a podobné placebu.

Teoreticky mohou antimuskarinika snížit sílu kontrakce močového měchýře, a proto mohou být spojeny PVR moč nebo AUR. Urodynamickým vyšetřením byly při užívání antimuskarinik detekovány větší objemy močového měchýře při první kontrakci detruzoru, vyšší maximální cystometrická kapacita a snížený index kontraktility močového měchýře, Q_{max} se nezměnil. Tato studie ukázala, že krátkodobá léčba antimuskarie u mužů s BOO je bezpečná (1).

Avšak ne všechna antimuskarinika byla testována u starších mužů a dlouhodobé studie účinnosti antagonistů muskarinových receptorů u mužů jakéhokoli věku s LUTS ještě nejsou k dispozici. Navíc do studií byli zahrnuti pouze pacienti s nízkým objemem PVR na počátku léčby.

Doporučení

Tyto léky by proto měly být použity s opatrností a doporučuje se pravidelná kontrola IPSS a PVR moči. Muže je třeba informovat, aby přerušili léčbu, pokud je po zahájení léčby zaznamenáno zhoršení vyprazdňovacích LUTS nebo močového průtoku.



Antagonisty muskarinových receptorů lze doporučit se středními až výraznými LUTS s převahou jímacích symptomů. Antimuskarinová medicína pro léčbu OAB není vhodná pro muže s postmikčním reziduem > 150 ml (1).

Inhibitory fosfodiesterázy 5 (PDE5I)

Mechanismus účinku

Inhibitory fosfodiesterázy 5 zvyšují intracelulární cyklický guanosinmonofosfát, čímž se snižuje tonus hladkého svalstva detruzoru, prostaty a močové trubice. Oxid dusnatý a PDE5I mohou také změnit reflexní dráhy v míše a neurotransmisi v močové trubici, prostatě nebo v močovém měchýři. Navíc se zdá, že chronická léčba PDE5I zvyšuje prokrvení a okysličení tkání v dolních močových cestách. Inhibitory fosfodiesterázy 5 by také mohly zlepšit chronický zánět prostaty a močového měchýře. Přesný mechanismus PDE5I na LUTS zůstává nejasný (1).

Dostupné látky

Ačkoli klinické studie několika selektivních perorálních PDE5I byly provedeny u mužů s LUTS, pouze tadalafil (5 mg jednou denně) byl licencován pro léčbu mužského LUTS.

Klinické účinky

Několik RCT prokázalo, že PDE5I snižují IPSS, jímací a vyprazdňovací LUTS a zlepšují QoL. Ve většině studií se však $Q_{\max}$ významně nelišil od placeba.

V jedné starší (1) a druhé novější (31) metaanalýze bylo rovněž zjištěno, že PDE5I zlepšují IPSS a IIEF skóre, ale ne $Q_{\max}$. Tadalafil 5 mg snižuje IPSS o 22–37 % a zlepšení může být patrné do týdne od zahájení léčby (1). U 60 % léčených tadalafillem bylo pozorováno celkové zlepšení IPSS o tři a více bodů do jednoho týdne a u 80 % pacientů do čtyř týdnů (1). Maximální doba trvání sledování byla 52 týdnů. Analýza sdružených dat ze čtyř RCT prokázala významné snížení LUTS, bez ohledu na výchozí závažnost, věk, předchozí užívání α 1-blokátorů nebo PDE5I, celkovou hladinu testosteronu nebo předpokládanou velikost prostaty (32). V nedávné „post hoc“ analýze sdružených dat ze čtyř RCT bylo prokázáno, že tadalafil je účinný u mužů s kardiovaskulárními rizikovými faktory/komorbiditami, s výjimkou pacientů užívajících více než jedno antihypertenzivum. Použití diuretik může přispět k tomu, že pacienti vnímají účinek PDE5I negativně. U sexuálně aktivních mužů > 45 let s LUTS/BPH a ED tadalafil zlepšil jak erekci, tak LUTS (1).

Byla také vyhodnocena kombinace PDE5I s α 1-blokátory. Metaanalýza pěti RCT (dvě studie s tadalafillem 20 mg, dvě se sildenafilem 25 mg a jedna s vardenafilem 20 mg) prokázala, že kombinovaná terapie výrazně zlepšila skóre IPSS (-1,8), skóre IIEF (+3,6) a $Q_{\max}$ (+1,5 ml/s) ve srovnání s α 1-blokátory (1). Cochraneho analýza potvrdila podobná zjištění (1). Účinky tadalafilu 5 mg v kombinaci s finasteridem 5 mg byly hodnoceny v 26 týdenní placebem kontrolované RCT. Kombinace tadalafil a finasterid poskytla časně zlepšení LUTS ($p < 0,022$ po 4, 12 a 26 týdnech), s významným zlepšením jímacích a vyprazdňovacích příznaků a QoL. Kombinovaná terapie byla dobře snášena a zlepšila erektilní funkci (33).



Nežádoucí účinky

Hlášené nežádoucí účinky u RCT porovnávající účinek všech PDE5I vs. placebo u mužů s LUTS zahrnují zrudnutí, gastroezofageální reflux, bolest hlavy, dyspepsii, bolesti zad a nosní kongesci (30). Ze sdružené analýzy dat byla míra ukončení léčby v důsledku nepříznivých účinků tadalafilu 2,0 % a nelišila se podle věku, závažnosti LUTS, hladiny testosteronu nebo objemu prostaty (1).

Inhibitory fosfodiesterázy 5 jsou kontraindikovány u pacientů užívajících nitráty, aktivátory draslíkového kanálu (nikorandil) nebo α 1-blokátory doxazosin a terazosin. Jsou také kontraindikovány u pacientů, kteří mají nestabilní anginu pectoris, měli nedávný infarkt myokardu (< 3 měsíce) nebo mrtvici (< 6 měsíců), nedostatečnost myokardu (New York Heart Association-NYHA > 2), hypotenzi, dekompenzovaný krevní tlak, významnou jaterní nebo renální nedostatečnost nebo pokud je hlášená anteriorní ischemická optická neuropatie s náhlou ztrátou vidění po předchozím použití PDE5I.

Doporučení

PDE-5 inhibitory lze doporučit pro léčbu mužů se středně závažnou až závažnou LUTS s nebo bez erektilní dysfunkce. Největší benefit mají mladší muži s nízkým indexem tělesné hmotnosti a závažnějšími LUTS. Jedině tadalafil je licencován k léčbě LUTS u mužů, nicméně nejsou dostupné údaje z více než jednoletého sledování. Dlouhodobější poznatky o účinnosti, snášenlivosti, vlivu na velikost prostaty a progresi onemocnění nejsou k dispozici (1).

Agonisté beta-3 adrenoreceptorů

Mechanismus účinku

Beta-3 adrenoreceptory jsou převládající beta receptory vyjádřené v hladké svalové buňce detruzoru a předpokládá se, že jejich stimulací dochází k relaxaci detruzoru. Účinek beta-3 agonistů není plně vysvětlen (34).

Dostupné látky

Mirabegron 50 mg je prvním klinicky dostupným agonistou beta-3 se schválením pro léčbu OAB dospělých.

Klinické účinky

Mirabegron prokázal významnou účinnost při léčbě příznaků OAB, včetně frekvence mikce, urgencí a urgentní inkontinence (UUI) a také na celkové vnímání přínosu léčby u pacientů. Tyto studie měly převážně ženskou studijní populaci. Metaanalýza osmi RCT zahrnující 10 248 pacientů (27 % mužů) zjistila, že léčba přípravkem mirabegron vedla ke snížení frekvence, naléhavosti a četnosti UUI, jakož i ke zvýšení mikčního objemu ve srovnání s placebem i tolterodinem (1). Účinek mirabegronu byl hodnocen u mužských pacientů s LUTS bez nebo s přítomností BOO potvrzené urodynamicky (35).

V RCT hodnotící doplňkovou terapii mirabegronem pro příznaky OAB, které zůstávají po léčbě s tamsulosinem 0,2 mg denně u mužů s BPO, byla kombinovaná terapie spojena s větším zlepšením ve skóre příznaků OAB, urgencí, denní frekvencí mikce, dílčím skóre IPSS týkajících se jímacích symptomů a v QoL indexu ve srovnání s monoterapií tamsulosinem. Prospektivní analýza u mužů starších 50 let prokázala, že doplňková léčba



přípravkem mirabegron byla účinná u pacientů, u kterých perzistovaly příznaky LUTS a OAB při monoterapii α 1-blokátorem, aniž by způsobila negativní účinky na průtok (1).

Nežádoucí účinky

Nejčastějšími nežádoucími účinky souvisejícími s léčbou mirabegronem byly hypertenze, infekce močových cest (UTI), bolest hlavy a nazofaryngitida (1). Mirabegron je kontraindikován u pacientů s těžkou nekontrolovanou hypertenzí (systolický krevní tlak > 180 mmHg nebo diastolický krevní tlak > 110 mmHg, nebo obojí). Krevní tlak by měl být měřen před zahájením léčby a pravidelně sledován během léčby.

Dlouhodobé studie účinnosti a bezpečnosti přípravku mirabegron u jakéhokoliv věku mužů s LUTS ještě nejsou k dispozici. Studie o použití mirabegronu v kombinaci s jinými přípravky pro léčbu mužů s LUTS čekají na dokončení. Farmakokinetická interakce při přidání mirabegronu ke stávající léčbě tamsulosinem nebo naopak nezpůsobuje klinicky relevantní změny v bezpečnostním profilu (36). Dostupné studie mirabegronu v kombinaci s antimuskariniky u pacientů s OAB byly převážně na ženské studijní populaci, i tady čekají další klinické studie na dokončení.

Doporučení

Mirabegron zlepšuje příznaky OAB, včetně frekvence mikce, urgencye a urgentní inkontinence moči. Pacienti s mirabegronem setrvávají v léčbě déle než pacienti s antimuskariniky. Užití beta-3 agonistů lze doporučit u mužů se středně závažnou a závažnou LUTS s převahou jímacích symptomů.

Alfa1-blokátory + inhibitory 5 α -reduktázy

Mechanismus účinku

Alfa1-blokátor vykazuje klinické účinky během několika hodin nebo dnů, zatímco 5-ARI potřebuje několik měsíců k rozvoji plné klinické účinnosti. Finasterid byl testován v klinických studiích s alfuzosinem, terazosinem, doxazosinem nebo terazosinem a dutasterid s tamsulosinem.

Klinické účinky

Teprve údaje z dlouhodobého sledování (čtyři roky) ze studií MTOPS a CombAT ukázaly, že kombinovaná terapie je lepší než monoterapie pro LUTS a Q_{max} a lepší než samotný α 1-blokátor při snižování rizika AUR nebo potřeby chirurgického zákroku (2, 4, 9, 10).

Studie CombAT prokázala, že kombinovaná léčba je lepší než monoterapie α 1-blokátorem při ovlivnění symptomů a průtoku počínaje devátým měsícem a také s nižším rizikem AUR a nutností chirurgického řešení po osmi měsících (10).

Přerušení podávání α 1-blokátoru po šesti až devíti měsících kombinované léčby bylo zkoumáno jednak RCT, a další otevřenou multicentrickou studií (1). První studie hodnotila kombinaci tamsulosinu s dutasteridem s dopadem vysazení tamsulosinu po šesti měsících s téměř třemi čtvrtinami pacientů, kteří nehlásili žádné zhoršení příznaků (1). Nicméně pacienti se závažnými příznaky (IPSS > 20) mohou mít prospěch z dlouhodobé kombinované léčby.

Ve studiích MTOPS i CombAT byla kombinovaná terapie lepší než monoterapie při prevenci klinické progrese definované zvýšením IPSS nejméně o čtyři body, AUR, UTI, inkontinenci nebo zvýšení kreatininu o 50 % (37).



Studie CONDUCT srovnávala účinnost a bezpečnost kombinace s fixní dávkou dutasteridu a tamsulosinu k přístupu Watchful waiting (WW) s možným následným přidáním tamsulosinu (zintenzivnění přístupu) ve dvouleté RCT u 742 pacientů. V obou ramenech studie byly poskytnuty podrobné rady ohledně životního stylu. Tato kombinace fixní dávky vedla k rychlému a trvalému zlepšení u mužů se středně závažnou LUTS s rizikem progresse onemocnění, rozdíl v IPSS po 24 měsících byl 5,4 v aktivním rameni a 3,6 v rameni s placebem ($p < 0,001$) (38). Dále kombinace tamsulosinu s dutasteridem významně snížila relativní riziko klinické progresse (charakterizované zejména zhoršením příznaků) o 43,1 % ve srovnání s WW, s absolutním snížením rizika o 11,3 % (číslo potřebující léčbu (NNT) = 9).

Vliv výchozích proměnných na změny IPSS po kombinované léčbě dutasteridem s tamsulosinem ve srovnání monoterapií byl hodnocen na základě čtyřletých výsledků studie CombAT. Kombinovaná terapie zajistila konzistentní zlepšení LUTS vzhledem k samotnému tamsulosinu ve všech analyzovaných proměnných po 48 měsících (39).

Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky pozorované během kombinované léčby byly typické pro $\alpha 1$ -blokátory a 5-ARI (4, 9, 10). Četnost nežádoucích účinků byla u kombinované terapie výrazně vyšší. Studie MTOPS prokázala, že incidence nežádoucích účinků souvisejících s léčbou je vyšší během prvního roku při kombinaci doxazosinu s finasteridem (40). Metaanalýza hodnotící dopad kombinované léčby LUTS/BPH na ejakulární funkci uvedla, že kombinovaná terapie s $\alpha 1$ -blokátory a 5-ARI vedla k trojnásobně zvýšenému riziku ED ve srovnání s monoterapií (14).

Doporučení

Terapie $\alpha 1$ -blokátory spolu s 5-ARI by proto měla být předepisována především u mužů se středně závažnou až závažnou LUTS, a kteří jsou ohroženi progresí onemocnění (vyšší objem prostaty, vyšší koncentrace PSA, pokročilý věk, vyšší PVR, nižší Q_{max} atd.).

Kombinovaná léčba by měla být použita pouze jako dlouhodobá (více než dvanáct měsíců) a pacienti by o tom měli být informováni. Po šesti měsících je možné ukončení podávání $\alpha 1$ -blokátoru u mužů se středně závažnou LUTS.

$\alpha 1$ -blokátory + antagonisté muskarinových receptorů

Mechanismus účinku

Kombinovaná léčba má antagonizovat jak $\alpha 1$ -adrenoreceptory, tak muskarinové receptory.

Klinické účinky

Vysoký podíl mužů s jímajícími LUTS při monoterapii $\alpha 1$ -blokátory potřebuje přidat anticholinergika, jedná se zejména o ty, kteří mají delší trvání příznaků, především jímací symptomy a malý objem prostaty (41).

Kombinovaná léčba je účinnější při snižování urgencí, UUI, frekvence mikce, nykturii nebo IPSS ve srovnání s $\alpha 1$ -blokátory v monoterapii nebo placebem a zlepšuje QoL (1, 42). Zlepšení příznaků je větší bez ohledu na hodnotu PSA při kombinované terapii, zatímco tolterodin sám o sobě zlepšil příznaky zejména u mužů se sérovým PSA $< 1,3$ ng/ml (29).

Perzistující LUTS během léčby $\alpha 1$ -blokátozem lze snížit dodatečným použitím antimuskarinik (1).



Dvě účinnostní a bezpečnostní speciální studie zdrojů (SRS) u mužů s antimuskariniky doporučily kombinovanou léčbu pro její signifikantní přínos (43, 44). V metaanalýze šestnácti studií s 3 548 pacienty s BPH/OAB, počáteční kombinovaná léčba α 1-blokátorem s anticholinergikem zlepšila QoL ve srovnání s monoterapií α 1-blokátorem, aniž by došlo k významnému zhoršení průtoku (45).

Účinnost léčby je patrná především u mužů se středně závažnými až závažnými jímacími LUTS (1). Dlouhodobé užívání kombinované terapie aspoň jeden rok vykazuje přetrvávání dobré symptomatické odpovědi s nízkou incidencí AUR (45). U mužů se středně těžkými až závažnými jímacími a vyprazdňovacími příznaky a PVR < 150 ml je kombinovaná terapie spojena se snížením příznaků a zlepšením kvality života ve srovnání s monoterapií placebem a α 1-blokátorem (47).

Nežádoucí účinky

Při kombinované léčbě α 1-blokátory s antimuskariniky jsou pozorovány nežádoucí účinky obou typů léčiv. Nejběžnějším vedlejším účinkem je sucho v ústech. Některé nežádoucí účinky (např. sucho v ústech nebo selhání ejakulace) mohou mít zvýšenou incidenci, kterou nelze jednoduše vysvětlit pouhou sumací nežádoucích účinků při užívání jednotlivých léků samostatně.

Může být detekováno zvýšení PVR, ale není klinicky významné včetně nízkého rizika AUR při kombinované terapii po dobu jednoho roku (1). Antimuskarinika ve spojení s α 1-blokátorem u mužů s příznaky OAB nezpůsobují zjevné zhoršení maximálního průtoku (42, 48).

Nedávná RCT zkoumala bezpečnost z hlediska maximálního tlaku detruzoru a $Q_{\max}$ pro solifenacin (6 mg nebo 9 mg) s tamsulosinem

u mužů s LUTS a BOO ve srovnání s placebem. Kombinovaná léčba nevedla ke snížení primárních urodynamických proměnných; $Q_{\max}$ byl zvýšen vs. placebo (49).

Doporučení

Kombinovanou léčbu α 1-blokátorem s antagonistou muskarinového receptoru lze použít u pacientů se středně závažnou až závažnou LUTS, pokud nedošlo k dostatečnému snížení jímacích příznaků při monoterapii jedním z léků. Kombinovanou léčbu nelze doporučit u mužů s postmikčním reziduem > 150 ml.

Rostlinné extrakty – fytoterapie

Mechanismus účinku

Mezi možné účinné sloučeniny patří fytoosteroly, β -sitosterol, mastné kyseliny a lektiny (50). In vitro mohou mít rostlinné výtažky protizánětlivé, antiandrogenní a estrogení účinky, snižovat SHBG, inhibovat aromatázu, lipoxygenázu, proliferaci prostatických buněk, α -adrenoreceptory, muskarinové cholinové receptory, dihydropyridinové receptory a vanilloidní receptory, aktivitu 5 α -reduktázy, a neutralizovat volné radikály (1). Účinky těchto sloučenin in vivo jsou nejisté a přesné mechanismy rostlinných extraktů zůstávají nejasné.

Dostupné látky

Bylinné léčivé přípravky jsou vyrobeny z kořenů, semen, pylu, kůry nebo ovoce. K dispozici jsou přípravky z jedné rostliny (mono-komponentní) a přípravky kombinující dvě nebo více rostlin v jedné pilulce (kombinované



přípravky) (50). Mezi nejčastěji používané rostliny patří *Serenoa repens* (serenoa plazivá), *Pygeum africanum* (slivoň africká), *Urtica dioica* L. (kopřiva dvoudomá), *Epilobium parviflorum* (vrbovka malokvětá), *Cucurbita pepo* (tykev) (50, 51, 52).

Klinické účinky

Extrakty ze stejné rostliny vyráběné různými společnostmi nemusí mít nutně stejné biologické nebo klinické účinky; účinky jedné značky proto nelze extrapolovat na jiné. Také šarže téhož výrobce mohou navíc obsahovat různé koncentrace účinných látek.

Tab. 1. Monografie EU pro rostlinné přípravky (1)

Rostlinná látka	Hodnocení HPMC	Terapeutické indikace HPMC	Datum monografie
<i>Serenoa repens</i> (Saw palmetto, <i>Serenoa plazivá</i>) – plod Extrakční činidlo: hexane (222)	Tradičně zavedené použití	Symptomatická léčba BHP	14/01/2016
<i>Serenoa repens</i> , fructus (saw palmetto, plod) Extrakční činidlo: ethanol (222)	Tradiční použití	LUTS související s BPH*	14/01/2016
<i>Cucurbita pepo</i> L (pumpkinSeed, tykev) – semena Extrakce definovaná monografií (223)	Tradiční použití	LUTS související s BPH nebo OAB*	25/03/2013
<i>Prunus africana</i> , (<i>pygeum africanum</i> , Slivoň africká) – kůra Extrakce definovaná monografií (224)	Tradiční použití	LUTS související s BPH*	01/09/2017
<i>Urtica dioica</i> L., <i>Urtica urens</i> L. a její hybridy a směsi (kopřiva dvoudomá) – oddenek Extrakce definovaná monografií (225)	Tradiční použití	LUTS související s BPH*	05/11/2012
<i>Epilobium angustifolium</i> L., <i>Epilobium parviflorum</i> Schreb.(vrbovka malokvětá) – květ Extrakce definovaná monografií (226)	Tradiční použití	LUTS související s BPH*	13/01/2016

* po vyloučení závažných stavů lékařem

Zásadní kvalitativní rozdíl je také, jestli je extrakt v kategorii humánních léčivých přípravků, nebo pouze doplněk stravy.

Nedávný přezkum extrakčních technik a jejich dopadu na složení/biologickou aktivitu dostupných přípravků ze *Serenoa repens* ukázal, že farmakokinetické vlastnosti různých přípravků se mohou výrazně lišit. Výsledky různých klinických studií musí být přísně porovnány podle stejné validované extrakční techniky a/nebo obsahu účinných látek (1, 51, 54, 55).

Heterogenita a omezený systém regulace charakterizují současný stav u bylinných léčivých přípravků. Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) ustanovila Výbor pro bylinné léčivé přípravky (HMPC). Monografie



Evropské unie (EU) o bylinách obsahuje vědecké stanovisko výboru pro HPMC k bezpečnosti a účinnosti bylinných látek a jejich přípravcích určených k léčebnému použití. Vyhodnocuje všechny dostupné informace o rostlinných extraktech, včetně neklinických a klinických údajů, a zároveň dokumentuje dlouhodobé využívání a zkušenosti v EU (tab. 1) (1, 56).

Doporučení

Pro léčbu BHP jsou doporučeny pouze tradičně používané HPMC s registrací obsahující hexanový extrakt ze *Serenoa repens*. HPMC průběžně aktualizuje data o účinnosti a následná doporučení (55).

Fytoterapie může být doporučena nemocným s lehkým a středně těžkým LUTS dle IPSS, kteří z různých důvodů odmítají syntetické preparáty (55).

Jako vhodná podpůrná péče se jeví doplňky stravy obsahující kombinaci extraktů z několika druhů rostlin s různým předpokládaným

mechanismem účinku na BHP včetně vitaminů a stopových prvků důležitých pro buněčný metabolismus. Vhodnou kombinací dostupnou v našich lékárnách ve formě doplňku stravy jsou například extrakty ze Serenoy plazivé, Kopřivy dvoudomé, Kotvičníku zemního, doplněné o zinek, vitamin B₆ a D₃.

Závěr

Farmakoterapie je základem konzervativní léčby BHP. Výběr jednotlivých preparátů a jejich kombinací je na základě aktuálních klinických příznaků, celkového zdravotního stavu, funkčních a anatomických parametrů pacienta. Všichni pacienti by měli být poučeni o možných nežádoucích účincích souvisejících s léčbou s cílem vybrat nejvhodnější léčbu pro každého jednotlivého pacienta.

LITERATURA

1. Gravas S, Cornu J N, Gacci M, et al. EAU Guidelines on Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO), <https://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/>.
2. Klečka J, Běhounek P, Hora M. Význam kombinační terapie v léčbě symptomů dolních cest močových v souvislosti s benigní hyperplazií prostaty. Urol. praxi 2009; 10(3): 175–181.
3. Djavan B, et al. Longitudinal study of men with mild symptoms of bladder outlet Obstruction treated with watchful waiting for four years. Urology 2004; 64: 1144. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15596187>.
4. McConnell JD, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy On the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 2003; 349: 2387. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14681504>.
5. Barendrecht MM, et al. Do alpha1-adrenoceptor antagonists improve lower urinary Tract symptoms by reducing bladder outlet resistance? Neurourol Urodyn 2008; 27: 226. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17638312>.

6. Djavan B, 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; 64: 1081. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15596173>.
7. Michel MC, et al. Comparison of tamsulosin efficacy in subgroups of patients with lower Urinary tract symptoms. Prostate Cancer Prostatic Dis 1998; 1: 332. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12496876>.
8. Roehrborn CG. Three months' treatment with the alpha1-blocker alfuzosin does not affect total or transition zone volume of the prostate. Prostate Cancer Prostatic Dis 2006; 9: 121. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16304557>.
9. Roehrborn CG, et al. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2 – year results from the CombAT study. J Urol 2008; 179: 616. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17638312>.



ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18082216.

10. Roehrborn CG, et al. 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; 57: 123. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19825505>.

11. Karavitakis M, et al. Management of Urinary Retention in Patients with Benign Prostatic Obstruction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2019; 75: 788. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30773327>.

12. Welk B, et al. The risk of fall and fracture with the initiation of a prostate-selective alpha antagonist: a population based cohort study. *BMJ* 2015; 351: h5398. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26502947>.

13. Van Dijk MM, et al. Effects of alpha(1)-adrenoceptor antagonists on male sexual function. *Drugs* 2006; 66: 287. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16526818>.

14. Gacci M, et al. Impact of medical treatments for male lower urinary tract symptoms due to Benign prostatic hyperplasia on ejaculatory function: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med* 2014; 11: 1554. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24708055>.

15. Andriole G, et al. Dihydrotestosterone and the prostate: the scientific rationale for 5alpha-reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2004; 172: 1399. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371854>.

16. Naslund MJ, et al. A review of the clinical efficacy and safety of 5alpha-reductase inhibitors for The enlarged prostate. *Clin Ther* 2007; 29: 17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17379044>.

17. McConnell JD, et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the Need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 557. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9475762>.

18. Nickel JC, et al. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign Prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). *BJU Int* 2011; 108: 388. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21631695>.

19. Boyle P, et al. Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia With finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials. *Urology* 1996; 48: 398. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8804493>.

20. Gittelman M, et al. Dutasteride improves objective and subjective disease measures in men With benign prostatic hyperplasia and modest or severe prostate enlargement. *J Urol* 2006; 176: 1045. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16890688>.

21. Roehrborn CG, et al. Long-term sustained improvement in symptoms of benign Prostatic hyperplasia with the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride: results of 4-year

studies. *BJU Int* 2005; 96: 572. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16104912>.

22. Roehrborn CG. BPH progression: concept and key learning from MTOPS, ALTESS, COMBAT, and ALF-ONE. *BJU Int* 2008; 101(Suppl. 3): 17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18307681>.

23. Andriole GL, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1192. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20357281>.

24. Thompson IM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 215. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12824459>.

25. Baldwin CM, et al. Transdermal oxybutynin. *Drugs*, 2009; 69: 327. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19275276>.

26. Michel MC, et al. Does gender or age affect the efficacy and safety of tolterodine? *J Urol* 2002; 168: 1027. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12187215>.

27. Hofner K, et al. Safety and efficacy of tolterodine extended release in men with overactive Bladder symptoms and presumed non-obstructive benign prostatic hyperplasia. *World J Urol* 2007; 25: 627. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906864>.

28. Kaplan SA, et al. Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in Men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005; 174: 2273. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16280803>.

29. Roehrborn CG, et al. Effects of serum PSA on efficacy of tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with LUTS, including OAB. *Urology* 2008; 72: 1061. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18817961>.

30. Gacci M, et al. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with alpha-blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2012; 61: 994. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22405510>.

31. Wang Y, et al. Tadalafil 5 mg Once Daily Improves Lower Urinary Tract Symptoms and Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Lower urinary tract symptoms* 2018; 10: 84. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/293415>.

32. Porst H, et al. Efficacy and safety of tadalafil 5 mg once daily for lower urinary tract Symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: subgroup analyses of pooled data from 4 multinational, randomized, placebo-controlled clinical studies. *Urology* 2013; 82: 667. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23876588>.

33. Casabe A, et al. Efficacy and safety of the coadministration of tadalafil once daily with Finasteride for 6 months in men with lower urinary tract symptoms and prostatic Enlargement secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2014; 191: 727. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24096118>.

34. Andersson KE. On the Site and Mechanism of Action of beta3-Adrenoceptor Agonists in



The Bladder. *Int Neurourol J*, 2017; 21: 6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28361520>.

35. Liao CH, et al. Mirabegron 25mg Monotherapy Is Safe but Less Effective in Male Patients With Overactive Bladder and Bladder Outlet Obstruction. *Urology* 2018; 117: 115. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29630956>.

36. Van Gelderen M, et al. Absence of clinically relevant cardiovascular interaction upon add-on of mirabegron or tamsulosin to an established tamsulosin or mirabegron treatment in healthy middleagedm to elderly men. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2014; 52: 693. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24755125>.

37. Athanasopoulos A, et al. Combination treatment with an alpha-blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study. *J Urol* 2003; 169: 2253. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771763>.

38. Roehrborn CG, et al. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of dutasteride And tamsulosin treatment (Duodart((R))) 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: 450. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25565364>.

39. Roehrborn CG, et al. Influence of baseline variables on changes in International Prostate Symptom Score after combined therapy with dutasteride plus tamsulosin or either monotherapy In patients with benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: 4-year results of The CombAT study. *BJU Int* 2014; 113: 623. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24127818>.

40. Kaplan SA, 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: 1825. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26678956>.

41. Lee HN, et al. Rate and associated factors of solifenacin add-on after tamsulosin Monotherapy in men with voiding and storage lower urinary tract symptoms. *International Journal of Clinical Practice* 2015; 69: 444. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25363606>.

42. Van Kerrebroeck P, et al. Combination therapy with solifenacin and tamsulosin oral Controlled absorption system in a single tablet for lower urinary tract symptoms in men: efficacy and safety results from the randomised controlled NEPTUNE trial. *Eur Urol* 2013; 64: 1003. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23932438>.

43. Athanasopoulos A, et al. The role of antimuscarinics in the management of men with Symptoms of overactive bladder associated with concomitant bladder outlet obstruction: an update. *Eur Urol* 2011; 60: 94. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21497434>.

44. Kaplan SA, et al. Antimuscarinics for treatment of storage lower urinary tract symptoms in men: a systematic review. *Int J Clin Pract* 2011; 65: 487. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21210910>.

45. Kim HJ, et al. Efficacy and Safety of Initial Combination Treatment of an Alpha Blocker With an Anticholinergic Medication in Benign Prostatic Hyperplasia Patients with Lower Urinary Tract Symptoms: Updated Meta-Analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0169248. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28072862>.

46. Drake MJ, et al. Long-term safety and efficacy of single-tablet combinations of solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in men with storage and voiding lower urinary tract symptoms: Results from the NEPTUNE study and NEPTUNE II open-label extension. *Eur Urol* 2015. 67: 262. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25070148>.

47. Drake MJ, et al. Responder and health-related quality of life analyses in men with Lower Urinary tract symptoms treated with a fixed-dose combination of solifenacin and tamsulosin OCAS: results from the NEPTUNE study. *BJU Int* 2016; 117: 165. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25907003>.

48. Gong M, et al. Tamsulosin combined with solifenacin versus tamsulosin monotherapy for male lower urinary tract symptoms: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2015; 31: 1781. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26211817>.

49. Kaplan SA, et al. Solifenacin plus tamsulosin combination treatment in men with lower urinary Tract symptoms and bladder outlet obstruction: a randomized controlled trial. *Eur Urol* 2013. 63: 158. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22831853>.

50. Stárka L, Sosvorová L, Mikšátková P. Herbální přípravky používané při léčbě příznaků benigní hyperplazie prostaty. *Urol. praxi* 2012; 13(6): 244–246.

51. Madersbacher S, et al. Plant extracts: sense or nonsense? *Curr Opin Urol* 2008; 18: 16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18090484>.

52. Kliment J, Horňák M, et al. Preparáty z rastlinných extraktov, In: Kliment J, Horňák M, et al. Benígna hyperplázia prostaty. Osveta, Martin 1996: 167–170. ISBN: 80-217-0343-1.

53. De Monte C, 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: 63. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25112532>.

54. Slíva J. *Serenoa repens* v léčbě benigní hyperplazie prostaty. *Urol. praxi* 2017; 18(4): 165–168.

55. Vávřová L. Účinky hexanového extraktu z palmy pilovité (*Serenoa repens*, Permixon® 160 mg, v ČR dostupný pod názvem Capistan®) na zánětlivé biomarkery v léčbě obtíží souvisejících s benigní hyperplazií prostaty. *Urol. praxi* 2016; 17(4): 192–194.

56. European Medicines Agency Committee on Herbal Medicinal Products. European Union Herbal monograph on *Serenoa repens* (W. Bartram) Small, fructus. EMA/HMPC/280079/2013, 2015. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/draft-european-union-herbalmonograph-serenoa-repens-w-bartram-small-fructus_en.pdf.