

## 100. ANNUAL MEETING AMERICAN UROLOGICAL ASSOCIATION A INFORMACE O FINASTERIDU V LÉČBĚ BENIGNÍ PROSTATICKE HYPERPLAZIE

**doc. MUDr. Dalibor Pacík, CSc.**

Přednosta urologické kliniky FN Brno LF Masarykovy Univerzity Brno

Preparát finasterid prošel ve svém nedlouhém, bezmála desetiletém klinickém vývoji několika zvraty. Od nekritického a nereálně postaveného očekávání „záračného“ léku na všechny benigní hyperplazie prostaty (BPH), přes téměř totální ztracení po svoje „znovuzrození“. V současné době již několik let zaujímá své pevné místo v medikamentózní léčbě BPH a s postupem získávání nových a velmi kvalitních klinických dat se jeho místo v léčbě nezhoubného zbytnění prostaty dále, více a hlouběji precizuje.

Není nic lepšího a významnějšího, nežli se ve své běžné klinické praxi opírat nikoliv o dojmy a pocity, ale o seriózní vědecky potvrzené klinické údaje. V následujících několika odstavcích se pokusím shrnout, co o tomto preparátu přinesl poslední výroční kongres Americké urologické asociace, který je obecně považován za nejvýznamnější klinický ale i obchodní indikátor dalšího vývoje v urologii.

Claus G. Roehrborn z Texasu si všímá narůstající snahy srovnávat výskyt akutní močové retence u pacientů léčených alfa-blokátory s výskytem ve studiích s finasteridem. Toto srovnání je však neadekvátní z několika důvodů. Studie s alfa-blokátory jsou vesměs retrospektivní (na rozdíl od prospektivních placebem kontrolovaných studií s finasteridem), všímají si pouze spontánně vzniklé akutní močové retence a zaznamenávají pouze údaje během léčby (nikoliv po jejím přerušení jako ve studiích s finasteridem). Nezohlednění těchto faktorů, stejně jako celkové doby sledování a velikosti prostaty, přináší zavádějící informace.

Stejný autor prezentuje výsledky dalšího dvouletého pokračování původně čtyřleté studie PLESS (The Proscar Long-term Efficacy and Safety Study). Ve studii pokračovalo 98 % pacientů, kteří ukončili čtyřleté sledování. Výsledky potvrzují trvalé snížení rizika akutní močové retence anebo potřeby chirurgického zásahu kvůli BPH u pacientů užívajících finasterid. Navíc u nemocných původně užívajících placebo, kteří v otevřené fázi studie přešli na finasterid, se riziko vzniku akutní retence či potřeby operace snížilo na stejnou úroveň jako u pacientů původně užívajících finasterid.

John S. Lam a spolupracovníci z New Yorku přináší informaci o desetiletém sledování pacientů se symptomatickou BPH, původně zařazených do pětileté „Phase III North American BPH Trial“ s finasteridem 5 mg a pokračujících v této studii. Toto dlouhodobé sledování dokončilo 21 z původně 46 randomizovaných pacientů užívajících finasterid a prokázalo, že správně vybraní symptomatičtí pacienti se zvětšenou prostatou vykazují s vysokou pravděpodobností vynikající dlouhodobou terapeutickou odpověď na léčbu finasteridem. Léčba byla velmi dobře snášena a neobjevily se žádné neočekávané nežádoucí účinky.

Autoři Stuart M. Diamond s kolektivem z Filadelfie referují o výsledcích placebem kontrolované studie na skupině 120 pacientů s BPH a prostatou větší než 40 g, symptom skóre vyšším než 17 bodů a Qmax nižším než 15 ml/s. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin: jedné s tamsulosinem kombinovaným s finasteridem a druhé s tamsulosinem a placebem a randomizováni dle vysazení tamsulosinu za 6, 9 a 12 měsíců. Bylo prokázáno, že pacienti, kteří užívali tamsulosin kombinovaný s placebem, vykázali po vysazení tamsulosinu obecně zhoršení. Zatímco pacienti užívající v kombinaci finasterid vykazovali po vysazení tamsulosinu trvalý subjektivní i objektivní zlepšení po 9–12 měsících kombinované terapie ve významném procentu.

Stejní autoři referují o skupině 75 mužů s prostatou větší než 40 gramů, symptom skóre vyšším než 15 bodů a Qmax nižším než 15 ml/s, kteří již užívali tamsulosin po dobu minimálně jednoho roku a byli s touto léčbou spokojeni. U všech pacientů byl k již zavedené medikaci přidán finasterid a byli randomizováni dle vysazení tamsulosinu za 6, 9 a 12 měsíců od zahájení této kombinované terapie a výsledky zhodnoceny za měsíc od vysazení tamsulosinu. Výsledky jsou detailně analyzovány a je možno konstatovat, že za 6 měsíců kombinované terapie bylo 40 % pacientů spokojeno pouze s monoterapií finasteridem, za 9 měsíců to bylo již 68 % a za 12 měsíců 88 % pacientů původně užívajících kombinaci.

Randomizovaná, placebem kontrolovaná multicentrická pilotní studie vedená John Downeyem se pokusila zodpovědět otázku, zdali finasterid může ulevit symptomům u mužů s klinickou diagnózou „male chronic pelvic pain syndrom: category IIIA CPPS“ (chronická nebakteriální prostatitida). Výsledky ukazují, že finasterid pomáhá určité skupině těchto pacientů. K dalšímu potvrzení a specifikaci tohoto zjevného klinického prospěchu je třeba další studie.

Stuart M. Diamond a Ehab El-Gabry z Filadelfie léčili 5 mg finasteridu skupinu 13 pacientů s hematospermií (po vyloučení závažné příčiny tohoto symptomu), zatímco skupinu dalších 13 pacientů pouze sledovali. Ve skupině s finasteridem došlo k vymizení hematospermie u 85 % pacientů během 3 měsíců léčby, zatímco u pouze sledované skupiny přetrvával tento příznak u 68 % pacientů po dalších 6 měsících.

Gyan Pareek a spolupracovníci se pokusili vysvětlit známý účinek finasteridu na snížení hematurie způsobené BPH. Na tkáni získané při operaci prostaty u skupiny 12 pacientů užívajících před operací finasterid a kontrolní skupiny stanovovali „vascular endothelial growth factor“ (VEGF) a „microvessel density“ (MVD). Tyto parametry

byly signifikantně nižší u skupiny s finasteridem ve srovnání s kontrolní skupinou v suburetrální oblasti, nikoliv však v oblasti adenomu.

Brian Rosenthal a kolegové z Filadelfie se na skupině 48 pacientů s hematurií způsobenou BPH (po vyloučení jiné příčiny) pokusili zjistit, zda léčba tohoto příznaku finasteridem je nějakým způsobem závislá na velikosti prostaty. K celkovému ústupu hematurie došlo během tří měsíců léčby u celkem 85 % pacientů (86 % u mužů s menší prostatou a 85 % u mužů s větší prostatou). I když bylo prokázáno, že účinek finasteridu na obstrukční příznaky je závislý na velikosti prostaty, stejná závislost nebyla prokázána při ovlivnění hematurie.

Výsledky předběžné studie prezentuje skupina kolem Mohameda Ghafara z New Yorku. Sledovali skupinu 38 mužů s hodnotou PSA vyšší než 4 ng/ml, normálním digitálním rektálním vyšetřením, kteří měli pro podezření na karcinom prostaty již provedeny minimálně dvě biopsie prostaty s negativním výsledkem. Mužům byl nasazen finasterid 5 mg denně, PSA stanoveno za 6 a 12 měsíců a za 12 měsíců byla provedena opakovaná biopsie prostaty (12 vzorků). Zjistili, že čím menší byl pokles PSA po medikaci finasteridem, tím pravděpodobnější byla diagnóza karcinomu prostaty při opakované biopsii (pokles PSA o více než 50 % - 0 pacientů, pokles PSA o 33-50 % - 32 % pacientů mělo diagnostikovaný karcinom prostaty, pokles

PSA o méně než 33 % - 56 % pacientů mělo následně diagnostikovaný karcinom prostaty).

John McConnell z Texasu informuje o prvních výsledcích studie MTOPS (Medical Therapy On The Progression Of BPH). Jedná se o multicentrickou, placebem kontrolovanou randomizovanou studii, do které bylo zařazeno celkem 3047 pacientů s BPH. Pacienti byli rozděleni do skupin užívajících placebo, doxazosin, finasterid nebo finasterid s doxazosinem a sledovaných v průměru pět let. Primárním cílem bylo sledovat klinickou progresi definovanou jako zhoršení symptomů, vznik akutní močové retence způsobené BPH, recidivující močová infekce a nedostatečnost ledvinných funkcí, sekundárním cílem bylo sledovat zlepšení symptomů a průtoku moči u pacientů s aktivní léčbou a na placebo. První údaje ukazují, že léčba jak alfa-blokátorem, tak finasteridem vedla k signifikantnímu zlepšení, kombinovaná terapie byla účinnější. Ke snížení rizika progresu ve srovnání s placebem dochází u doxazosinu u 39 %, u finasteridu u 34 % a u kombinované terapie u 67 %. Kombinovaná léčba nepřináší pouze lepší dlouhodobou úlevu od obtíží, ale i méně epizod akutní močové retence a potřeby intervence. Konečné a definitivní výsledky teprve budou publikovány a očekáváme od nich přesnější definování pacientů vhodných k farmakoterapii, definování rizik BPH a indikace pro kombinovanou léčbu.

Skupina autorů z Říma (Cosime De Nunzio a kol.) si všímá a potvrzuje vysokou incidenci instability detruzoru spojenou s obstrukcí způsobenou BPH (52%). Pokud je obstrukce neléčena nebo léčena medikamentózní terapií, přetrvává dlouhou dobu. Při zvolené metodě „watchful waiting“ vzrostla instabilita detruzoru během sledování ze 45 % na 55%, ve skupině léčené alfuzosinem se nevý-

znamně snížila z 35 % na 30%, ve skupině léčené finasteridem zůstala během sledování stejná (62,5%). Naproti tomu chirurgická léčba (TURP zejména) snižuje výskyt instability detruzoru a snižuje během mnoha let po operaci pravděpodobnost jejího nového vzniku, pravděpodobně díky denervaci prostatické uretry.