

ZMĚNA SYMPTOMOVÉHO SKÓRE CHRONICKÉ PROSTATITIDY PO KOMBINOVANÉ LÉČBĚ BLOKÁTOREM RŮSTOVÝCH FAKTORŮ, NESTEROIDNÍM ANALGETIKEM A MOČOVÝM CHEMOTERAPEUTIKEM

MUDr. Zbyněk Veselský¹, MUDr. Petr Macek¹, doc. MUDr. Petr Morávek, CSc.¹,
MUDr. Petr Prošvic¹, MUDr. Luboš Rýdel¹, prof. MUDr. Peter Višňovský, CSc.²

¹Urologická klinika FN a LF Hradec Králové

²Farmaceutická fakulta UK Hradec Králové, Katedra farmakologie a toxikologie

Velkým klinickým problémem v denní urologické praxi jsou nemocní (často mladí) muži se symptomy chronického zánětu prostaty či s její akutní exacerbací. Primární léčebný zásah do etiopatogeneze neakutních zánětlivých procesů prostaty je zatím ve fázi experimentů vzhledem k nepříliš jasnému průběhu. Problémem je průkaz infekčního patogenu často se značným časovým odstupem od prvních příznaků. Změny na dolních močových cestách jsou komplexní a vyžadují terapeutický zásah na úrovni alfa-adrenoceptorů, prozánětlivých prostaglandinů případně předpokládaného infekčního agens. Na základě těchto poznatků jsme vytvořili jednoduchou studii s cílem posoudit efekt kombinace léčby u pacientů s příznaky chronické prostatitidy.

V rutinní urologické praxi byli požádáni ambulanti urologové o léčbu nemocných se symptomy chronické prostatitidy kombinací farmak, která ovlivňují některou ze zmíněných úrovní. Tato kombinace zahrnovala antibiotikum/chemoterapeutikum s velmi dobrou penetrací do prostaty cotrimoxazol, nesteroidní antirevmatikum (NSA) s rychlým nástupem účinku – beta-cyklohextrin piroxicam a standardizovaný extrakt z *Pygeum africanum* v obvyklých terapeutických dávkách po dobu 6–8 týdnů. Ze všech zúčastněných byly statisticky hodnotitelné odpovědi 187 mužů.

Zásadním parametrem bylo posouzení subjektivního vnímání obtíží nemocným na podkladě dotazníku, který vypracovala Společná výzkumná skupina pro chronickou prostatitidu z Národního institutu zdraví (NIH) a který uznává také Americká urologická společnost (3).

Úvod

Zánětlivá onemocnění prostaty jsou velice nehomogenní skupinou chorob. Klasifikaci prostatitid provedla 7.–8. prosince 1995 v Bethesda skupina lékařů pro urologická onemocnění v rámci Národního institutu pro diabetes a nemoci zažívání a nemoci ledvin (NIDDK) z Národního institutu zdraví. Obecně lze přijmout fakt, že vedle klinicky zřetelné jednotky akutní prostatitidy s bouřlivými projevy a nutností intenzivní terapie na lůžku existuje mnoho nemocných mužů s dlouhodobými obtížemi, které nelze jednoduše ani jednoznačně definovat. Takový nemocný zpravidla přichází do ordinace urologa pro nespecifické bolesti podbřišku, varlat a hráze, které se zvyrazňují bez závislosti na mikci, někdy je souvislost s defekací. Většina těchto potíží se může významně zhoršit po prochlazení. Nález v močovém sedimentu bývá chudý a nález *per rectum* nepřesvědčivý. U některých mužů získáme masáží prostaty sekret, což je nepochybně výhodou pro vyšetření mikroskopem a kultivací, avšak přijmeme-li zánět jako etiopatogenetický činitel vzniku benigní hyperplazie prostaty, pak s jistotou nevíme, zda masáž prostaty nemůže vést k akceleraci uvedeného stavu. Na uroflowmetrii (UFM), která je ve většině urologických ambulancí dostupná, zjistíme mírné příznaky obstrukce a z charakteru křivky často usuzujeme na detruzoro-sfinkterickou dyssyngii. Není však výjimkou, že UFM je zcela normální. U většiny mladých mužů pozorujeme příznaky sexuálních dysfunkcí (pokles libida, různý stupeň psychogenní erektilní dysfunkce), které se prohlubují s délkou obtíží. Tato patologie souvisí se subdepressivním až depresivním laděním nemocných, kteří mají obtíže, jsou často vyšetřeni několika lékaři bez zjevné úlevy a pocitů, že jejich ošetřující lékař ví, co jim schází.

Užití extraktu z *Pygeum africanum* (Tadenan 2× 50 mg pro die) v léčbě zánětlivých procesů prostaty je zcela nově a vychází ze znalosti farmakologické charakteristiky léčiva.

Pygeum africanum (také *Prunus africana*) je africká slivoň, která roste ve vyšších nadmořských oblastech střední a jižní Afriky a na Madagaskaru. Již v roce 1970 bylo v odborném tisku publikováno několik studií s lihovým extraktem *Pygea* celkem u 262 nemocných s benigní hyperplazií prostaty (BHP). V tomto období při rozmezí terapie 30–90 dnů u dávek 50–100 mg *per os pro die* došlo ke zlepšení dysurických potíží o 60–90 %, nykturie o 57–80 %, polakisurie 57–80 % a snížení postmikčního rezidua o 20–80 %. Někteří autoři poukazovali na zmenšení objemu prostaty až o 20 %, což se však při využití moderních zobrazovacích metod nikdy neprokázalo. Tato optimistická čísla v době nulové farmakoterapie vedla k randomizovaným studiím a výsledky byly srovnatelné či lepší. Uvědomme si, že první studie Caineho o užití prazosinu v terapii BHP je rovněž z roku 1970, kdy bylo o *Pygeu* publikováno 8 recentních prací! V pozdějších letech lze za převratnou považovat práci Dufoura a spol., který srovnával efekt *Pygea* s placebem u nemocných se symptomy BHP. Skupina s *Pygeem* měla o 30–60 % lepší efekt (2).

Při farmakologickém rozboru se prokázalo, že extrakt z *Pygea* obsahuje řadu samostatně farmakologicky účinných látek – pentacyklické triterpeny, sterolické triterpeny, mastné kyseliny, estery kyseliny ferrulové a fytosteroly. Tyto látky působí protizánětlivě (inhibice prozánětlivých prostaglandinů), mají omezený antimikrobiální a virostatický efekt, analgetický efekt, ale především blokují fibroblastické růstové faktory (v experimentu se prokázala blokáda b-FGF již v roce 1993), které se dnes považují za významný moment vzniku a akcelerace BHP (4, 5, 6, 9, 11). Urolo-

gové přijali teorii růstových faktorů (Nobelova cena Levi-Montalciniho a Cohena v roce 1986) a vzniku BHP jako reakci na trauma mikční, ejakulační a zánětlivé za pravděpodobnou. Jediný lék s efektem, který může zasáhnout do *etiopatogeneze* změn rezultujících v symptomy při chronické prostatitidě, ale také BHP, je Tadenan. Jeho efekt je považován nejen za terapeutický, ale vzhledem k farmakologickému účinku také za protektivní. Jeho velkou výhodou je vysoká bezpečnost, která byla společně s účinností ověřena i v podmínkách střední Evropy v rámci multicentrické studie (1).

Soubor

Pro zjištění subjektivního vnímání potíží v rámci chronické prostatitidy použili autoři český překlad standardizovaného krátkého dotazníku dle NIH, který vyplnilo přes 200 nemocných mužů v ambulancích 20 urologů v rámci různých regionů České republiky. Návratnost byla velmi vysoká a statisticky bylo možno vyhodnotit 187 dotazníků. Všichni muži byli standardně léčeni chemoterapeutikem, nesteroidním antirevmatikem s rychlým nástupem účinku a blokátorem růstových faktorů – Tadenanem. Užití chemoterapeutika a nesteroidního antirevmatika/analgetika je v této indikaci obligatorní (7, 8). Obvyklou součástí terapie jsou také blokátory alfa-adrenoceptorů, které vedou k relaxaci hladké svaloviny hrdla měchýře, která je při tomto infektu v reflexním spazmu. Autoři je však nepodávali vzhledem ke stejné indikační skupině jako extrakt z Pygea, aby nevznikly potíže při hodnocení (10).

Celkem se účastnilo 223 mužů z různých regionů České republiky. Vstupní kritéria byla: věk přes 18 let, trvání bolesti a/nebo dyskomfortu v pánevní oblasti (penis, skrotum, perineum, podbřišek) nejméně 3 měsíce. Správně vyplněných bylo 187 dotazníků. Jako hlavní hodnotící kritérium byla použita otázka č. 9 z dotazníku The National Institute of Health – Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) v českém překladu – „Pokud byste měl strávit zbytek života s příznaky, které jste měl během posledního týdne, jak byste se cítil?“. Sledovány byly odpovědi před započítáním léčby, po 3–4 týdnech a po ukončení léčby za 6–8 týdnů. Rozmezí možných odpovědí bylo od 0 = potěšen až 6 = hrozně.

Výsledky

Počáteční průměrná hodnota kvality života byla $4,46 \pm 1,08$, která po 3–4 týdnech léčby klesla na $3,15 \pm 1,46$ ($p = 0,01$ proti vstupním hodnotám). Po dalších 3–4 týdnech léčby došlo k dalšímu poklesu hodnoty tj. zlepšení kvality života na $2,54 \pm 1,55$ ($p = 0,001$ proti vstupním hodnotám). Značné rozpětí směrodatné odchylky je dáno subjektivním hodnocením příznaků, kdy po ukončení léčby bylo rozpětí udávaných hodnot 0–6. Žádný z pacientů neodstoupil předčasně ze studie pro vznik nežádoucích účinků.

Diskuze

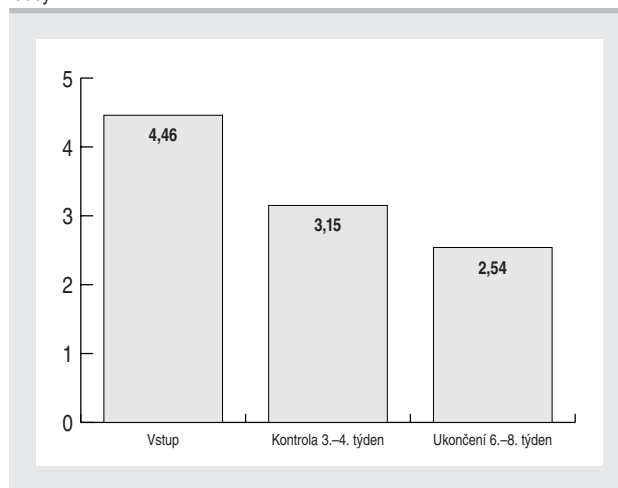
Zánětlivá onemocnění prostaty tvoří nehomogenní skupinu stavů, jejíž jednotná klasifikace je i přes snahu

NIH stále diskutovaným problémem. Především chronická abakteriální prostatitida (v literatuře nejčastěji prezentovaná jako příčina Chronic Pelvic Pain Syndromu u mužů) je diagnosticky komplikovaná, neboť většina dostupných vyšetření je negativních a dominují subjektivní stesky nemocných. Obecně je přijímán názor, že se jedná o změny, které jsou v prostatické tkáni navozeny původním bakteriálním atakem, avšak v průběhu rozvoje chronických (vazivových) změn nemusí být původní patogen přítomen. K precizní diagnostice nepřispěje ani bioptické vyšetření prostaty, neboť přítomnost kulatobuněčné infiltrace je spíše v prostatě pravidlem, než výjimkou. Především diagnostická bezradnost vede k obligatornímu podání antibiotik či chemoterapeutik, nesteroidních antirevmatik a blokátorů alfa-adrenoceptorů. Nemocní muži si stěžují na řadu velice různorodých symptomů – bolesti podbřišku, hráze, varlat, třísel, propagace bolesti do beder, penisu, subfebrilie, častější mikce, nevýznamné strangurie, bolest při defekaci, tlak do konečníku, vzácně hemospermii. Typický je pokles nálady až k subdepresivním stavům a následná erektilní dysfunkce.

Jako základ naší studie jsme přijali dotazník The National Institute of Health – Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) skupiny amerických urologů. Protože cítíme stejně snahu o sjednocení hodnocení obtíží nemocných a pokus o objektivizaci terapie. Z uvedeného CPSI dotazníku jako zásadní považujeme hodnocení subjektivních stesků nemocného s odrazem do běžného života (Quality of Life).

Námi zvolená kombinace léčiv vedla k překvapivým výsledkům. Kvalita života vzrostla u 85 % mužů. Průměrný pokles symptomového skóre byl 1,92. Za velkou výhodu této léčby považujeme fakt, že podání alfylytik z této indikace je možné až pro pacienty se skutečně obstrukčními příznaky. Efekt terapie je poměrně rychlý a v plánu je sledování doby trvání remise. Z farmakodynamiky užitých léčiv je však zřejmé, že je možné počítat s tím, že tuto terapii lze opakovat bez většího rizika kumulace dávek či nežádoucích účinků.

Graf 1. Změna kvality života u pacientů s chronickou prostatitidou v průběhu léčby



Závěr

Extrakt *Pygeum africanum* (Tadenan) v kombinaci s nesteroidním antirevmatikem s rychlým nástupem účinku (Flamexin) a antibiotikem/chemoterapeutikem (Cotrimoxazol AL Forte) se ukázala jako objektivně účinná terapie symptomů spojených s diagnózou chronické prostatitidy. Jako zásadní vidíme bezpečnost léčby, dobrou toleranci nemocnými i možnost opakování kúry.

Poděkování

Autoři projektu děkují kolegům, kteří bez komerční podpory zařadili své nemocné do naší studie a projevíli velkou trpě-

livost při vyplňování dotazníků (v abecedním pořadí): MUDr. Jarmila Adamíková, MUDr. Senta Buriánová, MUDr. Pavel Byrtus, MUDr. Václav Jung, MUDr. Marek Kania, MUDr. Josef Klamo, MUDr. Rostislav Kuldán, MUDr. Ivan Mikulíček, MUDr. Ján Mokriš, MUDr. Igor Motil, MUDr. David Ondra, MUDr. Tomáš Pavlosek, MUDr. Josef Pazourek, MUDr. Stanislav Polák, MUDr. Riad Sabra, CSc., MUDr. Jan Schraml, MUDr. René Skoumal, MUDr. Said Zeinu Umer, MUDr. Vasilis Vlachopoulos, MUDr. Libor Votava.

Literatura

1. Breza J, Dzurny O, et al. Efficacy and acceptability of Tadenan (*Pygeum africanum* extract) in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BHP): a multicentre trial in central Europe. *Curr Med Res Opin* 1998; 14 (3): 127-139.
2. Dufour B, Choquet C, et al. Controlled study of the effects of *Pygeum africanum* extract on the functional symptoms of prostatic adenoma. *Ann Urol* 1984; 18 (3): 193-195.
3. Litwin MS, McNaughton-Collins M, et al. The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. *Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. J Urol* 1999; 162 (2): 369-375.
4. Longo R, Tira S. Constituents of *Pygeum africanum* bark. *Planta Med* 1981; 42: 195-203.
5. Marcoli M. Anti-inflammatory and antiedemigenic activity of extract of *Pygeum africanum* in the rat. *New Trends Androl Sci* 1985; 1: 89-93.
6. Muntzing J, Eneroth P, et al. Direct and indirect effects of docosanol (IK.2), the active principle in Tadenan, on the rat prostate. *Invest Urol* 1979; 17(3): 176-180.
7. National guideline for the management of prostatitis. Clinical Effectiveness Group (Association of Genitourinary Medicine and the Medical Society for the Study of Venereal Diseases). *Sex Transm Infect*, 75 Suppl 1; 1999: 46-50.
8. Skerk V, Krhen I, et al. Antimicrobial therapy of urinary tract infections. *Lijec Vjesn*, 2001; 123 (1-2): 16-25.
9. Steinman D. Symmetry Products with *Pygeum*. *Natural Health* 1994; 24 (4): 46-47.
10. Tkachuk VN, Al-Shukri SKh, et al. Tamsulosin in the treatment of patients with chronic prostatitis. *Urol Nefrol (Mosk)*, 2000; 5: 18-20.
11. Yablonsky F, Nicolas V, et al. Laboratories Debat, groupe Fournier, Garches, France. *J Urol* 1997; 157 (6): 2381-2387.