

NOVÉ TRENDY V KONZERVATIVNÍ LÉČBĚ BENIGNÍ HYPERPLAZIE PROSTATY

MUDr. Martin Lukeš, MUDr. Miroslav Záleský, doc. MUDr. Michael Urban

Urologická klinika 3. LF UK a FN KV, Praha

Benigní hyperplazie prostaty (BHP) je nejčastějším benigním nádorem mužů ve vyšším věku. Klinická manifestace tohoto onemocnění ve formě symptomů dolních močových cest (LUTS – lower urinary tract symptoms) zhoršuje kvalitu života pacientů. Autoři shrnují současné možnosti a trendy v konzervativní léčbě benigní hyperplazie prostaty – pozorné sledování a medikamentózní terapii.

Klíčová slova: benigní hyperplazie prostaty, pozorné sledování, medikamentózní léčba.

NEW TRENDS IN THE CONSERVATIVE MANAGEMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is the most common benign tumour in older men. Clinical manifestation of this disease demonstrated by lower urinary tract symptoms deteriorates quality of life of patients. Authors summarize current possibilities of modern non-surgical therapy of benign prostatic hyperplasia, watchful waiting and pharmacological therapy.

Key words: benign prostatic hyperplasia, watchful waiting, pharmacological therapy.

Urolog. pro Praxi, 2006; 1: 12–14

Benigní hyperplazie prostaty (BHP) je diagnóza patologicko-anatomická, jedná se o uzlovité zbytnění prostaty v tranzitorní zóně, týkající se jak epiteliální tak stromální komponenty. Můžeme ji histologicky prokázat asi u 50 % šedesátiletých mužů a téměř u 90 % osmdesátiletých (4). Doposud však chybí standardní klinická definice BHP. Přibližně 1/3 mužů s BHP má zvětšenou prostatu – BPE (benign prostate enlargement) a asi u 1/3 z nich tvoří zvětšená prostata překážku v dolních močových cestách – BPO (benign prostate obstruction). Klinicky se BHP manifestuje symptomy dolních močových cest (LUTS), a to jak mikčními (voiding symptoms) – slabý proud moči, přerušovaný proud, pocit neúplného vyprázdnění atd., tak jímacími (storage symptoms) – zvýšená frekvence močení, nykturie, urgence. BHP může způsobovat močovou retenci, nestabilitu detruzoru, infekce močových cest, hematurii či sekundární hydronefrózu a renální

insuficienci (1). LUTS se vyskytují přibližně u 30 % mužů starších 65 let (5). Obecně lze říci, že BHP je jedno z nejčastějších onemocnění postihujících stárnoucí muže a že se jedná o onemocnění progresivní, které může skončit nejen selháním funkcí dolních močových cest, ale i renální insuficiencí (obrázek 1).

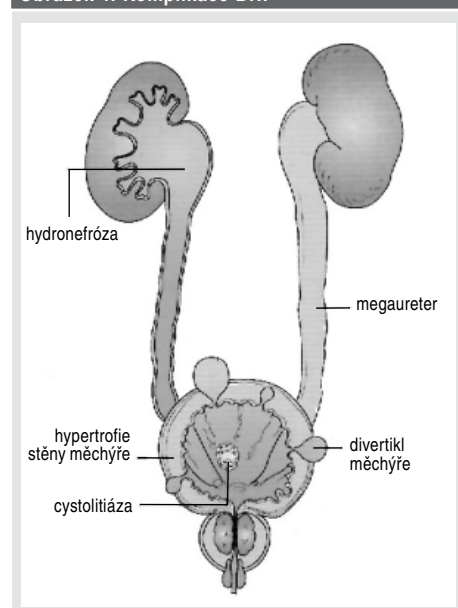
V posledních 15 letech vedl výzkum v oblasti farmakologie k vývoji a použití řady nových medikamentů, které způsobily výrazný posun v léčbě BHP. Klasická operační léčba je stále častěji nahrazována medikamentózní terapií, i když vývoj zaznamenávají i minimálně invazivní techniky. Cílem léčby je zmírnění symptomů dolních močových cest a zlepšení kvality života nemocného, stejně jako předcházení vzniku komplikací spojených s rozvojem BHP.

Pozorné sledování (WW – watchful waiting)

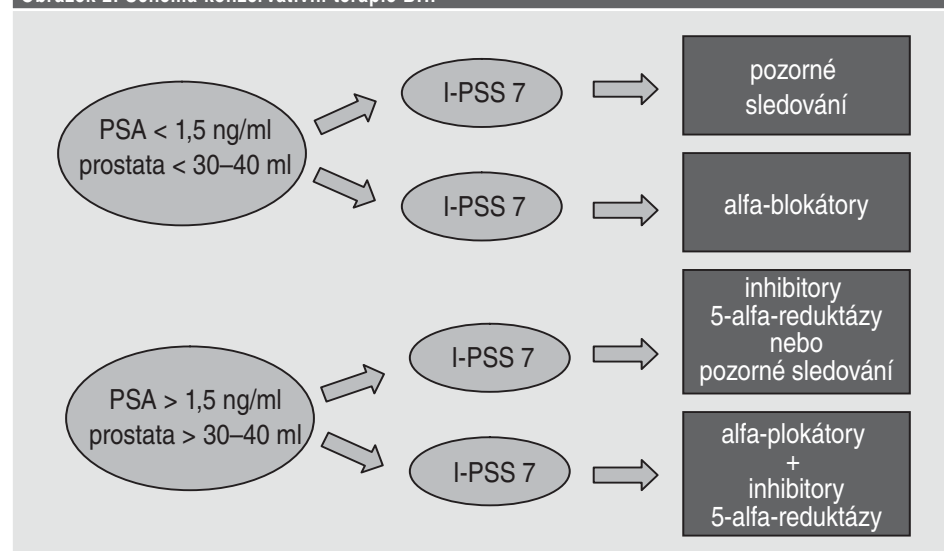
Pozorné sledování jako způsob léčby v současné době uplatňujeme u řady mužů s LUTS, kteří si

nestěžují na vysokou míru obtíží. Jedná se o nemocné s mírnými symptomy dolních močových cest, které kvalitu jejich života ovlivňují jen minimálně nebo vůbec ne a nepotřebují tedy ani konzervativní ani chirurgickou léčbu. Součástí léčby je uklidnění pacienta a jeho edukace (poskytnutí informací o BHP, o tom že LUTS neprogredují u každého, o karcinomu prostaty), pravidelné sledování a úprava životního stylu pacienta (snížení příjmu tekutin v určité době, zmírnění příjmu kofeinu, alkoholu, kontrola, event. úprava chronické medikace). Během sledování bude pouze u části pacientů (pokud zůstanou neléčeni) onemocnění progredovat k nárůstu rezidua močové retence a dalším komplikacím BHP. Naopak u řady nemocných zůstávají symptomy stabilní řadu let a některé se dokonce mohou v průběhu pozorování spontánně zlepšit (12). U mnohých mužů je tento typ léčby považován za první stupeň léčebné kaskády, a proto je jim v počáteční fázi choroby nabídnut.

Obrázek 1. Komplikace BHP



Obrázek 2. Schéma konzervativní terapie BHP



Medikamentózní léčba BHP

Inhibitory 5alfa-reduktázy

Normální vývoj prostaty i její abnormální proliferace, vedoucí k BHP, jsou pod vlivem androgenní stimulace. Proliferační a růstové aktivity v prostatě jsou zprostředkovány dihydrotestosteronem (DHT). Hladina DHT je relativně stabilní bez ohledu na věk nebo přítomnost BHP. DHT vede k aktivaci transkripce androgendependentních genů, čímž dochází k růstu a diferenciaci buněk. Množství DHT navázané na specifické receptory v buněčném jádře je rozhodující pro stimulační účinek androgenů na růst tkáně prostaty (11, 13). 5alfa-reduktáza je enzym, který konvertuje testosteron na účinnější DHT. Vyskytuje se ve dvou formách, typ 1 a typ 2. V prostatě se uplatňuje hlavně typ 2 a to takřka výlučně v jejím stromatu (19).

Finasterid je kompetitivní inhibitor lidské 5alfa-reduktázy s vyšší afinitou k 5alfa-reduktáze 2. typu, který přispívá průměrně 80 % k plazmatické hladině DHT. Snižuje plazmatickou hladinu DHT, aniž by ovlivňoval hladinu testosteronu, nemá vliv na kvalitu spermatu a neovlivňuje kostní denzitu ani hladiny sérových lipidů (14, 15). Léčba finasteridem v dávce 5 mg denně po dobu 12 měsíců snižuje hladiny PSA o 50 %, nezpůsobuje však zastavení možné přítomnosti karcinomu prostaty (KP) (2). Zdvojnásobením vyšetřených hladin PSA lze očekávat přesný výsledek.

V současné době, po ukončení četných randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studií je zřejmé, že finasterid je účinnější u pacientů s objemem prostaty větším než 40 ml a hladinou PSA vyšší než 1,5 ng/ml. Snižuje objem prostaty, zlepšuje symptomové skóre a kvalitu života a zvyšuje maximální průtok moči (6, 7, 16, 18). Maximální účinnosti finasteridu je dosaženo po 6 měsících trvání léčby.

Finasterid zastavuje přirozenou progresi BHP u mužů se zvětšenou prostatou, významně snižuje výskyt močové retence a potřebu chirurgické léčby (16, 18). Díky vlivu na růstové faktory v tkáni prostaty se finasterid podílí i na redukci výskytu hematurie jako komplikace BHP (10).

Nežádoucí účinky finasteridu jsou minimální. Ve studii PLESS bylo prokázáno, že nežádoucí sexuální účinky související s léčbou finasteridem (pokles libida 6,4 %, impotence 8,1 %, snížení objemu ejakulátu 3,7 %) se vyskytovaly hlavně v 1. roce léčby, v dalších letech již byly srovnatelné s podáváním placeba (20).

Dutasterid je nový lék, inhibitor izoenzymů 1. i 2. typu 5alfa-reduktázy. Důsledkem toho je pokles DHT v séru asi o 90 %. Publikované studie prokazují jeho dobrou klinickou účinnost, obdobnou finasteridu (3). Jsou však zapotřebí další, které by prokázaly event. výhody či nevýhody oproti finasteridu.

Inhibitory 5alfa-reduktázy jsou volbou pro pacienty se středními až většími obtížemi, prostatou objemu >40 ml nebo vyšší hladinou PSA (>1,5 ng/ml).

Alfablokátory

BPO (benign prostate obstruction) tvoří dvě komponenty: statická, vyvolaná objemem tkáně a dynamická, daná tonusem hladkých svalových vláken žlázy. Prostata má dvojí inervaci, adrenergní a cholinergní. Sympatická (adrenergní) inervace má určující vliv na tonus svalových vláken. Adrenergní receptory jsou ve stěně a hrdle močového měchýře, v prostatě a v uretře zastoupeny nerovnoměrně. Maximum je prokázáno ve stromatu žlázy. Alfa-adrenoreceptory lze prokázat i v hladkém svalstvu jiných orgánových systémů, především kardiovaskulárním. Alfa-1-receptory se vyskytují především v hladké svalovině uropoetického traktu, alfa-2 receptory převažují v hladké svalovině cév. Alfa-1 receptory dělíme dále na subtypy alfa-1A (převážně hrdlo močového měchýře, prostata, uretra), alfa-1B (cévy) a alfa-1D (močový měchýř – detruzor). Všechny tkáně obsahují všechny podtypy, avšak v různém procentuálním zastoupení.

Alfablokátory způsobují uvolnění subvezikální obstrukce snížením tonu hladké svaloviny hrdla močového měchýře, prostaty a prostatického pouzdra blokováním alfa-1-receptorů. Alfablokátory mají rychlý nástup účinku (cca 2 týdny), neovlivňují hladinu PSA a minimálně ovlivňují sexuální funkce. Mohou vést k rychlému zlepšení skóre symptomů a rychlosti průtoku moči (9).

Nejčastějšími nežádoucí účinky léčby alfablokátory jsou bolesti hlavy, závratě, únava, posturální hypotenze, periferní otoky a retrográdní ejakulace (9). Tyto účinky jsou dány periferním a také centrálním působením, i když se mnohé z léčiv honosí přívlastkem uroselektivní.

Alfa-blokátory jsou volbou pro pacienty se středními a velkými obtížemi, s výhodou u pacientů vyžadující rychlou úlevu od obtíží a s převahou iritací příznaků. Všechny alfablokátory (alfuzosin, doxazosin, tamsulosin, terazosin) mají obdobnou klinickou účinnost. Pokud pacient nepozoruje zlep-

šení symptomů během 8týdenní léčby, má být léčba ukončena.

Kombinovaná léčba alfablokátorem a inhibitorem 5alfa-reduktázy

Teprve nedávné výsledky multicentrické randomizované placebem kontrolované dvojité zaslepené studie (MTOPS) přinesly odpovědi na otázky, zdali finasterid nebo doxazosin, ať už v monoterapii nebo v kombinaci, mohou zastavit nebo oddálit progresi BHP. Střední doba sledování souboru 3047 mužů byla 4,5 let. Kombinovaná léčba byla účinnější než monoterapie jedním či druhým preparátem, a to jak v snížení symptomového skóre a zlepšení průtokových poměrů, tak i z hlediska snížení rizika akutní močové retence a následného chirurgického výkonu (17).

Studie MTOPS tak přinesla zásadní změnu v náhledu na terapii BHP. Z kombinované léčby alfablokátorem a inhibitorem 5alfa-reduktázy budou pravděpodobně nejvíce těžit pacienti se středními až většími obtížemi, kteří mají prostatu >40 ml a hladinu PSA >1,5 ng/ml.

Fytoterapeutika

Fytoterapie se v léčbě symptomů dolních močových cest a benigní hyperplazie prostaty používá již více než 20 let. Mnoho lidí preferuje „přirodní léčbu“, kdy fytoterapie má minimální nežádoucí účinky a řada fytopreparátů je volně dostupná ke koupi bez receptu. Fytoterapie (extrakty ze *Serenoa repens*, z *Pygeum africanum* a z jiných rostlin) má dle některých studií efekt srovnatelný s alfablokátory či inhibitory 5alfa-reduktázy. Kvalitní randomizované placebem kontrolované studie k průkazu efektu fytoterapie však zatím provedeny nebyly. U fytoterapie není definována účinná látka ani mechanismus jejího působení a není definována standardní extrakce z rostlin. Z výše uvedených důvodů není fytoterapie doporučena pro léčbu pacientů s BHP (8).

MUDr. Martin Lukeš

Urologická klinika 3. LF UK a FN KV, Šrobárova 50,
100 34 Praha
e-mail: lukes@fnkv.cz

Literatura

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21(2): 167–178.
2. Andriole GL, Guess HA, Epstein JL, et al. Treatment with finasteride preserves usefulness of prostate specific antigen in the detection of prostate cancer: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. PLESS Study Group. *Proscar Long-term Efficacy and Safety Study*. *Urology* 1998; 52: 195–201.
3. Andriole GL, Kirby R. Safety and tolerability of the Dual 5 alpha-Reductase Inhibitor dutasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2003; 44: 82–88.
4. Barry JJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984; 132: 474–479.

5. Bosch JLHR, Hop WCJ, Kirkels WJ, Schröder FH. The international prostate symptom score in a community-based sample of men between fifty-five and seventy-four years of age. Prevalence and correlation of symptoms with age, prostate volume, flow rate and residual urine volume. *Br J urol* 1995; 75: 622–630.
6. Boyle P, Gould AL, Roehrborn CG. Prostate volume predicts the outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials. *Urology* 1996; 48: 398–405.
7. Bruskewitz R, Girman CJ, Fowler J et al. Effect of finasteride on bother and other health-related quality of life aspects associated with benign prostatic hyperplasia. PLESS Study Group. Proscar Long-term Efficacy and Safety Study. *Urology* 1999; 4: 670–678.
8. De la Rosette J, Madersbacher S, Alivizatos G. Guidelines on benign prostatic hyperplasia. In: *Urological guidelines EAU March 2004 Edition*; 7: 53.
9. Djavan B, Marberger M. Meta-analysis on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 1999; 36(1): 1–13.
10. Foley SJ, Soloman LZ, Wedderburn AW, et al. A prospective study of the natural history of hematuria associated with benign prostatic hyperplasia and the effect of finasteride. *J Urol*. 2000; 163: 496–498.
11. Isaacs JT, Coffey DS. Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1989; (Suppl 2): 33–50.
12. Kirby RS. The natural history of benign prostatic hyperplasia: what have we learned in the last decade? *Urology* 2000; 56: 3–6.
13. Kirby RS et al. *Textbook of Benign Prostatic Hyperplasia*. Oxford: Isis Medical Media 1996.
14. Matsumoto AM, Tenover L, McClung M, et al. PLESS Study Group. The long-term effect of specific type II 5alpha-reductase inhibition with finasteride on bone mineral density in men: results of a 4-year placebo controlled trial. *J Urol* 2002; 167: 2105–2108.
15. McConnell JD, Wilson JD, George FW, et al. Finasteride, an inhibitor of 5alpha-reductase, suppresses prostatic dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia. *J Clin Endo Metab* 1992; 74: 505–550.
16. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, 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: 557–563.
17. McConnell JD. The long term effects of medical therapy on the progression of BPH: Results from the MTOPS trial. *J Urol* 2002; 167 (4): 265.
18. Roehrborn CG, Bruskewitz R, Nickel GC, et al. Urinary retention in patients with BHP treated with finasteride or placebo over 4 years. Characterization of patients and ultimate outcomes. The PLESS Study Group. *Eur Urol* 2000; 37: 528–536.
19. Silver RI, Wiley EL, Thigpen AE, et al. Cell type specific expression of steroid 5alpha-reductase 2. *J Urol* 1994; 152: 438–442.
20. Wessells H, Roy J, Bannow J, et al. PLESS Study Group. Incidence and severity of sexual adverse experiences in finasterides and placebo-treated men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2003; 61: 579–584.