

Benigní hyperplazie prostaty – kombinovaná léčba alfablokátory a inhibitory 5-alfa reduktázy

MUDr. Martin Lukeš^{1,2}, MUDr. Jiří Heráček, Ph.D.^{2,3}

¹Urosanté – soukromé urologické a andrologické centrum, Praha

²3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze, Urologická klinika, Praha

³Androgeos – soukromé urologické a andrologické centrum, Praha

Benigní hyperplazie prostaty (BHP) je nejčastějším benigním nádorem u mužů ve vyšším věku. Klinická manifestace tohoto onemocnění ve formě příznaků dolních močových cest (LUTS – lower urinary tract symptoms) zhoršuje kvalitu života pacientů. Autoři shrnují současné možnosti a trendy v léčbě benigní hyperplazie prostaty, seznamují s úlohou jednotlivých lékových skupin a zejména pak s jejich možnou kombinací v léčbě BHP.

Klíčová slova: benigní hyperplazie prostaty, medikamentózní terapie, alfablokátory, inhibitory 5-alfa reduktázy.

Benign prostatic hyperplasia – combination treatment with alpha blockers and 5-alpha-reductase inhibitors

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is the most common benign tumour in elderly men. The clinical manifestation of this disease in the form of lower urinary tract symptoms (LUTS) reduces the quality of life of patients. The authors summarize the current options and trends in treating benign prostatic hyperplasia and specify the role of individual drug groups, particularly their possible combinations in treating BPH.

Key words: benign prostatic hyperplasia, medication therapy, alpha blockers, 5-alpha-reductase inhibitors.

Urolog. pro Praxi, 2009; 10(5): 279–281

Úvod

Benigní hyperplazie prostaty (BHP) je jedno z nejčastějších onemocnění postihujících stárnoucí muže. Její prevalence stoupá s věkem a lze ji histologicky prokázat u cca 50 % mužů starších 60 let a téměř u 90 % mužů starších 80 let (1). Jedná se o chronické progredující onemocnění, které významně zhoršuje kvalitu života pacientů a které může skončit selháním funkce dolních močových cest a renální insuficiencí.

BHP je diagnóza patologicko-anatomická, jedná se o uzlovité zbytnění prostaty v periuretrální oblasti a tranzitorní zóně, týkající se jak epiteliální tak stromální komponenty. Časná stadium BHP začíná především stromální proliferací v periuretrální oblasti. Naproti tomu glandulární hyperplazie postihuje zejména žlázy v přechodné zóně. Podle typu a rozsahu hyperplazie pak může mít různý způsob léčby rozdílný přínos a efekt – například blokátory 5-alfa reduktázy působí na epiteliální buňky při glandulární hyperplazii, alfablokátory ovlivňují tonus svalových vláken v prostatě. Při smíšené stromálně glandulární hyperplazii mohou nemocní profitovat z kombinované terapie. V případech, kdy v prostatě převažuje hyperplazie fibrózní komponenty, nemusí být naopak odpověď na medikamentózní terapii dostatečná (2).

Etiologie BHP je multifaktoriální zahrnující faktory, jako jsou přítomnost testikulárních an-

drogenů, věk, PSA, objem prostaty, které jsou příčinou vzniku tohoto onemocnění. Skupina pacientů se zvýšeným rizikem vzniku a rozvoje BHP může být definována pomocí těchto specifických rizikových faktorů. U těchto nemocných je vhodné začít včas s léčbou. V současné době neexistuje přesvědčivý důkaz o tom, že by byly kouření, vazektomie, obezita nebo požívání alkoholu rizikovými faktory v rozvoji klinické BHP. Riziko nutnosti operativního řešení BHP roste s věkem a závažností klinických symptomů. Nykturie a změna průtoku moči se zdá být nejprůkaznějším faktorem pro predikci tohoto rizika. Klinicky se BHP manifestuje LUTS, a to jak evakuačními, tak jímacími mikčními příznaky, přítomností rezidua až močovou retencí, nestabilitou detruzoru, infekcí močových cest, hematurií či dokonce hydronefrózou a renální insuficiencí. LUTS se vyskytují přibližně u 30 % mužů starších 65 let (3, 4).

V posledních 15 letech vedl výzkum v oblasti farmakologie k vývoji a aplikaci řady nových medikamentů, které způsobily výrazný posun v léčbě BHP. Klasická operační léčba je stále častěji nahrazována medikamentózní terapií a vývoj zaznamenávají i minimálně invazivní techniky. Cílem léčby BHP je zlepšení symptomů dolních močových cest a kvality života pacienta, stejně jako předcházení vzniku komplikací spojených s rozvojem BHP (5).

Farmakoterapie BHP (obrázek 1) Alfablokátory

Obstrukci prostatické uretry u BHP tvoří dvě komponenty: statická, vyvolaná objemem tkáně a dynamická, způsobená zvýšením tonu hladkých svalových vláken žlázy. Zmnožení hladké svaloviny spolu se zvýšením jejího napětí v oblasti prostaty a jejího pouzdra vede ke zhoršení průtokových poměrů a obstrukci hrdla. Zvýšené napětí je důsledkem masivní adrenergní inervace pouzdra prostaty a baze měchýře v buňkách hladké svaloviny kolem ductů a acinů. V této oblasti byla popsána enormní koncentrace alfa-1-adrenergních receptorů, která dále narůstá u BHP. 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 procentovém zastoupení.

Alfablokátory způsobují uvolnění subvezikální obstrukce snížením tonu hladké svaloviny hrdla močového měchýře, prostaty a prostatického pouzdra blokováním alfa-1 receptorů. Mají rychlý nástup účinku (cca 1–2 týdny), neovlivňují hladinu PSA a minimálně ovlivňují sexuální funkci. Mohou vést k rychlému zlepšení symptomů i průtoku moči (6). K nejčastějším nežádoucím účinkům léčby alfablokátory patří ortostatická hypotenze, bolesti hlavy, závratě, únava, periferní otoky, zrychlený tep či bušení srdce a retrográdní ejakulace (6). Tyto účinky jsou dány periferním a také centrálním působením, i když se mnohé z léčiv honosí přívlastkem uroselektivní.

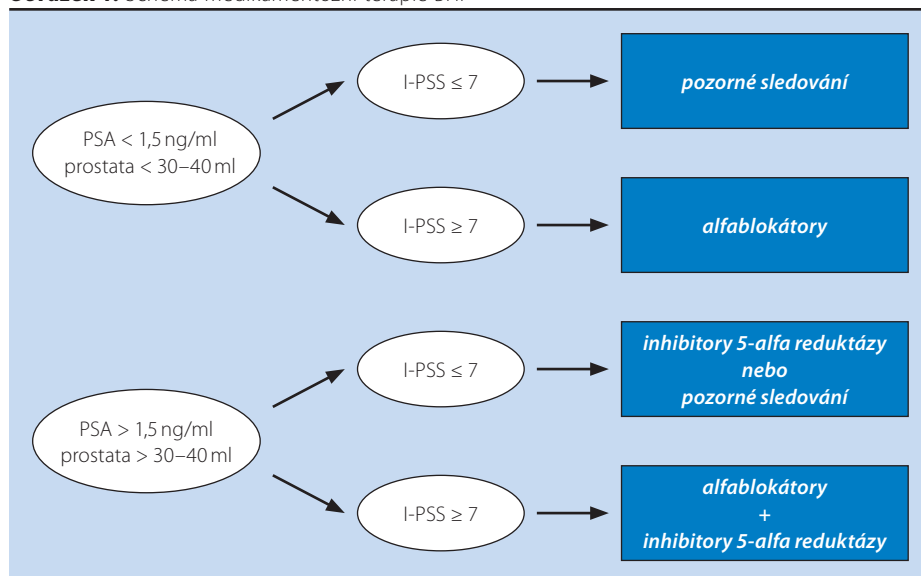
Alfablokátory jsou volbou pro pacienty se středními a velkými obtížemi, s výhodou u pacientů vyžadující rychlou úlevu od obtíží a s převahou iritačních příznaků. Všechny alfablokátory (alfuzosin, doxazosin, tamsulosin, terazosin) mají obdobnou klinickou účinnost (7). Pokud pacient nezaznamená zlepšení symptomů během 6–8týdenní léčby, měla by být léčba ukončena, protože pravděpodobnost efektu po delším užívání je mizivá.

Inhibitory 5-alfa reduktázy

Normální vývoj prostaty, tak jako 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 androgen dependentních 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 (8, 9). 5-alfa 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 (10).

Finasterid je kompetitivní inhibitor humánní 5-alfa reduktázy s vyšší afinitou k 5-alfa reduktáze 2. typu, který přispívá průměrně 80 % k plazmatické hladině DHT. Finasterid snižuje jak plazmatickou, tak intraprostatickou hladinu DHT, aniž by ovlivňoval hladinu testosteronu, nemá vliv na kvalitu spermatu a neovlivňuje kostní denzitu ani hladiny sérových lipidů (11, 12). Tento stav vede k atrofii glandulárně-epiteliální komponenty tkáně prostaty i v přechodné zóně a následně ke zmenšení objemu prostaty cca o 20 %. Léčba finasteridem v dávce 5 mg denně

Obrázek 1. Schéma medikamentózní terapie BHP



po dobu 12 měsíců snižuje hladiny PSA o 50 %, nezpůsobuje však zastření možné přítomnosti karcinomu prostaty (KP) (13). Zdvojením vyšetřených hladin PSA lze očekávat přesné zhodnocení.

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, že snižuje objem prostaty a zlepšuje skóre symptomů a průtok moči (14, 15, 16, 17). Maximální účinnosti finasteridu je dosaženo po 6 měsících léčby. Finasterid zastavuje přirozenou progresi BHP u mužů se zvětšenou prostatou, významně snižuje výskyt akutní retence a potřebu chirurgické léčby (16, 17). Díky vlivu na růstové faktory v tkáni prostaty finasterid snižuje i hematurie z prostaty (18).

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 placebem (19).

Dutasterid je nový lék, inhibuje oba typy 5-alfa reduktázy. Důsledkem toho je pokles DHT v séru asi o 90 %. Publikované studie prokazují jeho dobrou klinickou účinnost, obdobnou finasteridu (20). Jsou však zapotřebí další studie, které by prokázaly jeho event. výhody či nevýhody oproti finasteridu.

Inhibitory 5-alfa reduktázy v monoterapii jsou volbou pro pacienty s mírnými obtížemi, prostatou zvětšenou nad 40 ml nebo vyšší hladinou PSA (> 1,5 ng/ml).

Kombinovaná léčba alfablokátory a inhibitory 5-alfa reduktázy

Jedná se o teprve nedávno standardizovaný léčebný postup. V souvislosti s oběma skupinami léků, jejichž představitelé se liší mechanismem účinku i jeho nástupem, se nabízela již dříve otázka, zda může mít nemocný s BHP užitek z kombinace léčby alfablokátorem a inhibitorem 5-alfa reduktázy. Výsledky randomizované, dvojitě zaslepené, multicentrické studie publikovali v roce 1998 Debruyne a kol. (21) v rámci výzkumné skupiny ALFIN (n = 1 051). Pacienti byli rozděleni do tří skupin; první užívala alfuzosin, druhá finasterid a třetí byla léčena kombinací obou výše uvedených preparátů. Byl zaznamenán signifikantní rozdíl mezi skupinou léčených alfuzosinem oproti skupině s finasteridem (p = 0,001) a dále rozdíl mezi skupinou s kombinovanou terapií oproti skupině s finasteridem (p = 0,03). Na závěr autoři konstatují, že léčba alfuzosinem je efektivnější než léčba finasteridem, a že nebyl prokázán aditivní účinek kombinované terapie. Nedostatkem této studie je chybění placebem kontrolovaného ramene.

Nejstarší dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou studii je tzv. Veterans affairs study (22). Tato studie srovnávala terazosin a finasterid jak v monoterapii, tak v kombinaci. Terazosin vykazoval pozitivní efekt na rozdíl od finasteridu samotného, a kombinovaná léčba měla stejný vliv na LUTS jako skupina s monoterapií terazosinem. Nedostatkem této studie je krátká doba trvání (jeden rok) a neprovedení stratifikace pacientů podle velikosti prostaty.

Podobná této studii byla studie PREDICT (Prospective randomised doxazosin and combination trial), jednoroční randomizovaná dvojitě

zaslepená placebem kontrolovaná studie, hodnotící doxazosin, finasterid a jejich kombinaci na skupině 1 095 mužů (23). Skupina pacientů léčených doxazosinem či kombinací s finasteridem vykazovala výrazné zlepšení IPSS, kvality života i maximálního průtoku v porovnání se skupinou pacientů léčených pouze finasteridem či placebem. Ani jedna z výše uvedených, placebem kontrolovaných studií, neprokázala aditivní efekt kombinované terapie BHP. Další výzkum však ukázal, že většina nemocných, zařazených do studií měla prostatu malého objemu, a v těchto případech není, vzhledem k poznatkům z nových pozorování, finasterid vůbec indikován, neboť se jeho efekt nemůže projevit. Dalším důvodem může být krátká doba trvání studií.

Teprve studie MTOPS (The medical therapy of prostatic symptoms trial), největší a nejdelší multicentrická, randomizovaná, placebem kontrolovaná, dvojitě zaslepená studie u pacientů s BHP, vzala známou indkaci finasteridu v úvahu a přinesla tak odpovědi na zásadní otázky (24). Tou nejdůležitější bylo, zdali finasterid, nebo doxazosin, ať už v monoterapii, či v kombinaci, může zastavit nebo oddálit přirozenou progresi BHP. Celkem 3 407 pacientů bylo zařazeno do studie a sledováno 4,5 roku. Průměrný objem prostaty v době zařazení byl 36,5 ml. Výsledky jasně ukázaly, že kombinovaná terapie byla neefektivnějším způsobem léčby v otázce prevence progresi onemocnění. Riziko akutní močové retence a následného chirurgického výkonu bylo kombinovanou léčbou rovněž sníženo a týž výsledek přinesla i léčba finasteridem. Monoterapie oběma preparáty i kombinovaná léčba přinesly zlepšení průtokových poměrů, snížení symptomového skóre ve srovnání s placebem, ale kombinovaná léčba měla výsledky nejlepší. Studie MTOPS tak přinesla zásadní změnu v náhledu na terapii BHP. Z kombinované léčby alfablokátorem a inhibítorem 5-alfa reduktázy budou pravděpodobně nejvíce profitovat pacienti se středními až většími obtížemi, jejichž prostata má objem větší než 30–40 ml a pacienti s hodnotami PSA vyššími než 1,5 ng/ml.

Studie SMART (Symptom management after reducing therapy) s 327 pacienty sledovala účinky kombinované léčby tamsulosinem a dutasteridem, kde byl alfablokátor po prvním půlroce léčby vysazen. Klinické obtíže nebyly při následné monoterapii dutasteridem zhoršeny u 77 % pacientů (25).

Závěr

Jak vyplývá ze závěrů velkých klinických studií, je BHP onemocněním, které u řady nemoc-

ných probíhá progresivně, a není-li léčeno, často končí močovou retencí. Rozvoj farmakoterapie a poznání přirozeného průběhu BHP přispěly k identifikaci rizikových faktorů její progresi. Úkolem urologa je na základě těchto znalostí identifikovat rizikového pacienta a nabídnout mu příslušnou léčbu. Většina z nich bude dávat přednost šetrnější medikamentózní léčbě BHP před léčbou chirurgickou. Proto je žádoucí hledat optimální způsob farmakologické léčby nejen s ohledem na kvalitu života pacienta, ale i na ekonomické možnosti. Dostupná data poukazují na významnou roli kombinované léčby LUTS způsobených BHP. Publikovaná data, hodnotící kombinaci alfablokátorů s inhibitory 5-alfa reduktázy, upřednostňují právě tuto kombinaci oproti monoterapii z důvodu prevence progresi a komplikací BHP a to především u mužů s většími prostatami, výraznějšími symptomy a vyšší hladinou PSA. Při jasných indikacích k operaci je naopak třeba neotálet a nemocným operační výkon ihned doporučit.

Literatura

1. Barry JJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984; 132: 474–479.
2. Kolombo I. EUNI – Benigní hyperplazie prostaty. www.euni.cz.
3. Berges RR, Pientka L. Management of the BPH syndrome in Germany: who is treated and how? *Eur Urol* 1999; 36(Suppl 3): 21–27.
4. 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.
5. Lukeš M, Záleský M, Urban M. Nové trendy v konzervativní léčbě benigní hyperplazie prostaty. *Urolog. pro Praxi*, 2006; 7(1): 12–14.
6. 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.
7. De la Rosette J, Madersbacher S, Alivizatos G. Guidelines on benign prostatic hyperplasia. In: *Urological guidelines EAU* March 2004 Edition; 7: 53.
8. Isaacs JT, Coffey DS. Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1989; Suppl 2: 33–50.
9. Kirby RS, et al. *Textbook of Benign Prostatic Hyperplasia*. Oxford: Isis Medical Media 1996.
10. Silver RI, Wiley EL, Thigpen AE, et al. Cell type specific expression of steroid 5alpha-reductase 2. *J Urol* 1994; 152: 438–442.
11. 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.
12. 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.
13. 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.

14. 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.

15. 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.

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. 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.

18. Foley SJ, Solomon 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.

19. 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.

20. 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.

21. Debruyne FM, Jardin A, Colloï D. Sustained release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostate hyperplasia. *European ALFIN Study Group. Eur Urol* 1998; 34: 169–175.

22. Lepor H, Williford WO, Barry MJ, et al. Veterans affairs cooperative studies benign prostatic hyperplasia study group. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1996; 335: 533–539.

23. Kirby RS, Roehrborn CG, Boyle P, et al. Prospective european doxazosin and combination therapy study investigators. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the prospective european doxazosin and combination therapy (PREDICT) trial. *Urology* 2003; 61: 119–126.

24. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, et al. Medical therapy of prostatic symptoms (MTOPS) research group. The long-term effect of doxazosin, finasteride and combination therapy on the clinical progression of the benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349: 2387–2398.

25. Barkin J, Guimaraes M, Jacobi G, et al. Alpha-blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual alpha-reductase inhibitor dutasteride. *Eur Urol* 2003; 44: 461–466.

MUDr. Martin Lukeš

Urosanté – soukromé urologické a andrologické centrum Praha
Želetavská 1447/5, 140 00 Praha 4
info@urosante.cz

