

Súčasná možnosti terapie benígnej hyperplázie prostaty – časť I.

PharmDr. Lucia Masaryková^{1,2}, doc. RNDr. Magdaléna Fulmeková, CSc.^{1,2}, PharmDr. Ľubica Lehocká, PhD.¹

¹Katedra organizácie a riadenia farmácie FaF UK, Bratislava

²Univerzitná lekáreň FaF UK, Bratislava

Benígna hyperplázia prostaty je jedno z najčastejších sa vyskytujúcich ochorení u mužov nad 50 rokov. Prevalencia tohto ochorenia vo svete sa neustále zvyšuje. V súčasnosti existuje veľké množstvo možností pri terapii tohto ochorenia, či už ide o farmakologickú liečbu (blokátory α -adrenergických receptorov, inhibítory 5 α -reduktázy, prípravky rastlinného charakteru alebo kombinovanú liečbu), ale aj chirurgickú liečbu.

Kľúčové slová: prostata, terapia, blokátory α -adrenergických receptorov, inhibítory 5 α -reduktázy.

Current possibilities of benign prostatic hyperplasia therapy part I.

Benign prostatic hyperplasia is one of the most frequent disease in men over 50 years. The prevalence of the disease is increasing in the world. Today there are many possibilities in treatment of this disease, whether pharmacological treatment (antagonists α -adrenergic receptors, 5 α -reductase inhibitors, plant character or combination therapy) as well as surgical treatment.

Keywords: prostate, treatment, α -blockers, 5 α -reductase inhibitors.

Prakt. lekár., 2012, 2(3): 98–100

Úvod

Benígna hyperplázia prostaty (BHP) ovplyvňuje kvalitu života u tretiny mužov nad 50 rokov. Patrí medzi najčastejšie ochorenia u mužov vo vyššom veku. Aj keď nepatrí medzi život ohrozujúce ochorenia, jej klinická manifestácia vo forme symptómov dolných močových ciest (LUTS – low urinary tract symptoms) znižuje kvalitu života pacientov. V súčasnosti sa akceptuje členenie na formu histologickú (BHP – benígna hyperplázia prostaty), patologickú (BPZ – benígne prostatické zväčšenie) a obštrukčnú (BPO – benígna prostatická obštrukcia) (1).

Klinicky stredne závažnými ťažkosťami a závažnými LUTS trpí asi 13 % mužov vo veku 40 – 49 rokov a 28 % mužov starších ako 70 rokov (2). Histologické zmeny v zmysle BHP nepostihujú mužov mladších ako 30 rokov. V neskoršom období ich incidencia stúpa a vrchol dosahuje v 9. dekáde života, v ktorej sa BHP vyskytuje u 88 % mužov, resp. vyšetrených prostat. Palpačné zväčšenie prostaty bolo v rámci štúdie o incidencii BHP Lyttona a Emeryho nájdené u 20 % mužov starších ako 60 rokov u 43 % u 80-ročných (3).

Príznaky benígnej hyperplázie prostaty

Najcharakteristickejšie príznaky benígnej hyperplázie prostaty môžeme rozdeliť na niekoľko typov:

- príznaky uskladňovania (iritačné): časté močenie cez deň, časté močenie v noci, urgentné močenie a urgentná inkontinencia;

Obrázok 1. Vývoj hyperplázie prostaty (4)



Vo veku 40 až 79 rokov sa objem prostaty v priebehu 20 rokov zväčší asi o 12 cm³

- príznaky vyprázdňovania (obštrukčné): slabý prúd moču, oneskorené močenie, prerušované močenie, predĺžené močenie, úsilné močenie;
- postmikčné príznaky: pocit neúplného vyprázdnenia, postmikčné odkvapkavanie (5).

Liečba benígnej hyperplázie prostaty

V liečbe benígnej hyperplázie prostaty možno použiť viaceré postupy od pravidelného sledovania, konzervatívnej liečby až po použitie operačných metód. Pri výbere liečby sa vždy musí zvážiť závažnosť a charakter ťažkostí pacienta, prítomnosť komplikácií ochorenia, celkový zdravotný stav a možný prínos, ako aj riziko liečby (5).

Súčasná možnosti liečby benígnej hyperplázie prostaty zahŕňujú:

1. **pravidelné sledovanie;**
2. **medikamentóznú liečbu:**

- blokátory α -adrenergických receptorov (silodozín, doxazosín, tamsulosín, terazosín, alfuzosín),
- inhibítory 5-alfa reduktázy (finasterid, duasterid),
- antimuskariniká (oxybutinín, propiverín, solifenacín),
- prípravky obsahujúce rastlinné extrakty,
- kombinovanú liečbu (blokátory α 1-receptorov + inhibítory 5 α -reduktázy, blokátory α 1-receptorov + antimuskariniká);

3. **chirurgickú liečbu:** napr. otvorená prostatektómia, transuretrálna resekcia prostaty (TUR-P) (5).

Medikamentózna liečba

Na farmakologickú terapiu benígnej hyperplázie prostaty sa okrem prípravkov rastlinného charakteru používajú blokátory α -adrenergických receptorov, inhibítory 5 α -reduktázy, antimuskariniká a kombinovaná liečba.

Blokátory α -adrenergických receptorov

Ich účinok je založený na fakte, že ľudská prostata a báza močového mechúra obsahujú alfa-1-adrenoreceptory a odpoveďou prostaty na príslušných agonistov je kontrakcia. Alfablokátory možno klasifikovať podľa ich receptorovej selektivity, ako aj podľa ich polčasu rozpadu. Všetky alfa-1-blokátory používané v klinickej praxi zlepšujú príznaky u 20 až 50 % pacientov a približne u 20 až 30 % zvyšujú prietok uretrou. Zlepšenie symptómov BHP nastáva už do 48 hodín. Blokátory α -adrenergických receptorov promptne zlepšujú LUTS, ale nemajú vplyv na objem prostaty, prirodzený vývoj ochorenia, zníženie rizika akútnej retencie moču a zníženie možnosti chirurgickej liečby (4). Posledným pokrokom liečby alfablokátormi je identifikácia subtypov alfareceptorov. Selektívna blokáda α -1A receptorov, ktoré sú lokalizované v prostate a v krčku močového mechúra, znamená menej systémových vedľajších účinkov – ortostatickej hypotenzie, závratov, „unaviteľnosti“, rinitídy a bolesti hlavy, ktorým sa možno vyhnúť titráciou dávok lieku. Mnohé randomizované dvojito zaslepené a placebo kontrolované štúdie individuálne porovnávajúce terazosín, doxazosín či tamsulosín s placebo ukázali bezpečnosť a účinnosť všetkých týchto látok (2).

Medzi najčastejšie blokátory α -adrenergických receptorov používané v terapii patria tamsulosín a alfuzosín. Okrem nich sa v praxi používajú terazosín a doxazosín.

Tamsulosín. Tamsulosín sa používa u mužov na liečbu príznakov rozšírenej prostaty (benígna hyperplázia prostaty či BHP), ktoré zahŕňajú problémy s močením. Patrí medzi jedno z najpoužívanejších liečiv v triede liekov nazývaných α -blokátory. Funguje tak, že uvoľní svaly prostaty a močového mechúra a tým uľahčuje močenie (6). Používa sa v jednej dennej dávke (0,4 mg) po raňajkách alebo prvom dennom jedle. Kapsuly sa užívajú vždy v celku (nesmú sa žuť alebo rozoberať) a zapíjajú sa dostatočným množstvom tekutiny. Medzi nežiaduce účinky, ktoré sa môžu objaviť pri terapii tamsulosínom, patria napr. závrat, bolesti hlavy, ortostatická hypotenzia a rinitída (7).

Alfuzosín. Používa sa na liečbu stredne závažných až závažných príznakov spôsobených zväčšením predstojnicovej žľazy. Zvyčajná dávka je 10 mg alfuzosínu, ktorá sa podáva v jednej dennej dávke. Prvá dávka sa má užiť pred spaním. Tableta sa má užívať každý deň ihneď po rovnakom dennom jedle. Medzi najfrekvencovanejšie nežiaduce účinky vyskytujúce sa pri terapii alfuzosínom patria bolesti hlavy, závrat, vertigo, rinitída, ospalosť a gastrointestinálne ťažkosti (8).

Silodozín. Bol vyvinutý Kissei Pharmaceutical a má špecifickú selektivitu pre alfa-1A adrenoreceptory. Tým, že blokuje alfa-1A adrenoreceptory v prostate a v močovej trubici, spôsobuje uvoľnenie hladkého svalstva dolných močových ciest. V dôsledku vyššej afinity k α -1A adrenergických ako α -1B adrenergických receptorom silodozín minimalizuje vznik nežiaducich účinkov spojených s blokádou α -1B adrenergických receptorov (pokles krvného tlaku). Účinnosť a bezpečnosť silodozínu pri liečbe symptómov benígnej hyperplázie prostaty bola prvýkrát potvrdená japonskými výskumníkmi v roku 2006. V súčasnosti sa silodozín používa v mnohých krajinách (9). Medzi najčastejšie nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytujú pri terapii silodozínom, patrí hnačka, závrat, upchatý alebo tečúci nos a u niektorých pacientov ortostatická hypotenzia (10).

Terazosín. Terazosín patrí do skupiny liekov nazývaných alfa-adrenergické blokátory. Uvoľňuje a rozširuje krvné cievy (žily a tepny), čím uľahčuje prietok krvi cievami. Preto sa používa hlavne na liečbu hypertenzie, ale používa sa tiež na liečbu benígnej hyperplázie prostaty (nezhubného zväčšenia prostaty). Uvoľňuje svalstvo prostaty a výtokovej časti močového mechúra a tým uľahčuje močenie. Zvyčajná denná dávka sa pri terazosíne pohybuje od 2 až do 10 mg jedenkrát denne pred spaním. Maximálna denná dávka je 20 mg. Užíva sa nezávisle na jedle. Počas celej doby liečby sa nesmie konzumovať alkohol. V začiatku liečby môže byť ovplyvnená pozornosť pacienta. Plný účinok liečby sa začne prejavovať asi po 4 týždňoch užívania (11).

Doxazosín. Používa sa na liečbu vysokého krvného tlaku (hypertenzie) a u mužov aj na liečbu ťažkostí s močením spôsobených zväčšením mužskej pohlavnej žľazy (prostaty). Doxazosín sa obvykle užíva v dávke 4 mg jedenkrát denne (výnimočne môže byť dávka zvýšená až na 8 mg), v pravidelných časových odstupoch (liečba začína najnižšou účinnou dávkou a dávkou možno zvyšovať). Maximálna denná dávka 8 mg sa nemá prekračovať. Liek sa užíva nezávisle na jedle, vždy v celku a zapije sa trochou tekutiny. Liečba je dlhodobá a nemala by sa náhle prerušiť. Pacient musí dodržiavať aj neliekové opatrenia a mal by si pravidelne kontrolovať (a zapisovať) krvný tlak a tepovú frekvenciu (12).

Inhibítory 5 α -reduktázy

Inhibítory 5 α -reduktázy redukujú objem prostaty o 20 – 30 %, zlepšujú symptómové skóre o 15 %, mierne zlepšujú prietok moču, efekt liečby výrazne pociťujú pacienti niekedy až po 6 mesiacoch, majú minimálne nežiaduce účinky a sú efektívnejšie u väčších prostat (> 40 ml).

Nežiaduce účinky pri terapii inhibítormi 5 α -reduktázy sú napr. zníženie libida a znížený objem ejakulátu (13). Medzi najdôležitejšie inhibítory 5 α -reduktázy patria finasterid a duasterid.

Finasterid. Finasterid je účinný a reverzibilný blokátor typu 2 5 α -reduktázy, znižuje plazmatickú hladinu dihydrotestosterónu bez toho, aby ovplyvňoval hladinu testosterónu. Hladinu dihydrotestosterónu v prostate znižuje o 80 – 90 %, zatiaľ čo hladina intraprostatického testosterónu je zvýšená. Tak sú dosiahnuté v prostatickom tkanive kastročné hodnoty dihydrotestosterónu bez ovplyvnenia plazmatického testosterónu, čo má vplyv na normálne sexuálne funkcie a libido. Odporúčaná denná dávka je 5 mg v jednej dennej dávke nezávisle na jedle. Medzi nežiaduce účinky vyskytujúce sa pri terapii finasteridom patrí impotencia, znížené libido, somnolencia a poruchy ejakulácie (13).

Dutasterid. Dutasterid sa používa samostatne alebo v kombinácii s inými liekmi (napr. tamsulosín) na liečbu príznakov BHP a môže znížiť riziko rozvoja akútnej retencie moču (náhlejšie neschopnosti močiť). Tiež môže znížiť pravdepodobnosť nutnosti operácie prostaty (14). Zvyčajne sa užíva 0,5 mg jedenkrát denne nezávisle od jedla. Počas celej doby liečby sa nesmie konzumovať alkohol. V začiatku liečby môže byť ovplyvnená pozornosť pacienta. Plný účinok liečby sa začne prejavovať asi po 4 týždňoch užívania (výnimočne až po 4 – 6 mesiacoch). Nežiaduce účinky vyskytujúce sa pri terapii duasteridom sú podobné ako u finasteridu. Najmä znížené libido, poruchy ejakulácie, žihľavka, pruritus a iné (15).

Antimuskariniká

Antimuskariniká predstavujú ďalšiu účinnú možnosť liečby u pacientov so symptómami dolných močových ciest súvisiacich s benignou hyperpláziou prostaty, ktorí nemajú reziduálny moč viac ako 250 ml. Predominantným neurotransmitterom v močovom mechúre je acetylcholín, ktorý dokáže stimulovať muskarínové receptory na povrchu svalových buniek detruzora. Z piatich známych muskarínových receptorov sa suptypy M2 a M3 nachádzajú v detruzore, pričom 80 % tvoria M2 receptory a 20 % tvoria M3 receptory. U zdravých mužov sa iba receptory M3 podieľajú na kontraktibilitate močového mechúra. Inhibíciou muskarínových receptorov antagonistami sa redukujú kontrakcie močového mechúra. Antimuskariniká sa používajú najmä na redukcii urgentného močenia (5). Medzi najpoužívanejšie antimuskariniká patria solifenacín, oxybutynín, propiverín, tolterodín. Používajú sa buď samostatne alebo v kombinácii s blokátormi α -receptorov.

Kombinovaná liečba

α -blokátory a inhibítory 5 α -reduktázy.

Kombinácia α -blokátorov s inhibítormi 5 α -reduktázy kombinuje rôzne mechanizmy účinku týchto dvoch skupín liekov s cieľom dosiahnuť synergický efekt v zlepšení príznakov a prevencie progresie BHP. Klinický účinok α -blokátorov sa dosiahne v priebehu niekoľkých hodín až dní po aplikácii, kým inhibítory 5 α -reduktázy potrebujú na pozitívny efekt niekoľko mesiacov. Kombinovaná liečba α -blokátor + inhibítor 5 α -reduktázy (5-ARI) je určená mužom so stredne závažnými až závažnými LUTS, zväčšenou prostatou a so zníženým Qmax. (= muži s progresiou BHP). Kombinovaná liečba nie je odporúčaná ako krátkodobá terapia (< 1 rok) (16).

α -blokátory a antimuskariniká. Mechanizmus účinku takejto kombinácie spočíva v dosiahnutí synergického efektu oboch skupín liekov blokádou α -receptorov a muskarínových receptorov. V klinických štúdiách sa hodnotili len kombinácie α -blokátorov doxazosínu, tamsulosínu a terazosínu a antimuskariník oxybutynínu, propiverínu, solifénacínu a tolterodínu. V súčasnosti nie je k dispozícii kombinovaná tableta. Doteraz bolo urobených a dokončených 9 štúdií, ktorých cieľom bolo sledovať efektívnosť takejto kombinácie medikamentov u dospelých mužov s LUTS. Kombinovaná liečba bola účinnejšia v znížení častosti močenia, noktúrií alebo IPSS (*International Prostate Symptom Score*) v porovnaní s α -blokátorom alebo s placebom a signifikantne redukovala epizódy urgentnej inkontinencie moču a podstatne zlepšila kvalitu života. Počas kombinovanej terapie sa zaznamenali nežiaduce účinky (najčastejšie xerostómia) typické pre obe použité skupiny liekov. Skupinový efekt je zodpovedný za vyššiu účinnosť a lepšiu kvalitu života pacientov liečených α - blokátormi a antimuskarinikami. Pri takejto kombinácii liečiv sa odporúča pravidelné meranie postmikčného rezídua (16).

Kombináciu α -blokátora a antimuskariniká je potrebné zvážiť u pacientov so stredne závažnými až závažnými LUTS, ak nedošlo k zlepšeniu príznakov po monoterapii. Opatrnosť sa odporúča pri predpisovaní takejto kombinácie liečiv u mužov s podozrením na obštrukciu výpuste močového mechúra (16).

Chirurgická liečba

Pri chirurgickej liečbe BHP sa už niekoľko desaťročí používajú rutinné chirurgické postupy. Možno ich rozdeliť na otvorené (transvezikálna suprapubická (retropubická) prostatektómia a endoskopické (transuretrálna resekcia prostaty – TUR-P, transuretrálna incízia prostaty – TUI-P, laserová ablácia prostaty – Nd: YAG a holmium: YAG, hypertermia, transuretrálna ihlová ablácia prostaty, transuretrálna elektrovaporizácia prostaty, cieleňový ultrazvuk vysokej intenzity, uretrálne stenty, transuretrálna dilatácia prostaty balónikom). Transuretrálna resekcia prostaty je považovaná za „zlatý štandard“ v chirurgickej liečbe BHP. Až 95 % jednoduchých prostatektómí možno vykonávať endoskopicky. Väčšina týchto výkonov sa robí v spinálnej anestézii a hospitalizácia trvá 1 – 2 dni. Z hľadiska pooperačného výsledku bolo zistené, že najdôležitejšími parametrami pre indikáciu TUR-P je mikčná symptomatológia, postmikčné rezíduum a maximálny prúd moču (Qmax). Najlepšie výsledky boli dosiahnuté u pacientov s IPSS skóre viac ako 8 a Qmax viac ako 15 ml/s. Modernou metódou pri chirurgickej liečbe BHP je tzv. transuretrálna prostatektómia pomocou laserovej energie (TULIP). Používajú sa 2 hlavné zdroje energie, jednak neodínium: YAG a holmium: YAG laser. Výhodou laserovej chirurgie je minimálna strata krvi, len ojedinelé prípady TUR syndrómu a možnosť liečby pacientov nastavených na antikoagulačnú liečbu. Ďalšou používanou metódou je transuretrálna elektrovaporizácia prostaty, pri ktorej vysoké hodnoty prúdu spôsobujú tepelnú vaporizáciu tkaniva s následným vytvorením dutiny v prostatickej uretre. Mikrovlnná hypertermia, ktorá sa robí najčastejšie transuretrálnym katétrom a transvezikálna prostatektómia, je v súčasnosti indikovaná len zriedkavo v porovnaní s TUR-P, a to do 10 – 15 % v závislosti od pracoviska. Indikáciou je hmotnosť prostaty nad 60 gramov zistená ultrasonograficky. Je vhodná i v prípadoch objemnej cystolitiázy, či veľkého divertikulu (2).

Záver

Benígna hyperplázia prostaty je jedným z najčastejšie sa vyskytujúcich ochorení u mužov nad 50 rokov. Svojimi symptómami výrazne znižuje kvalitu

života pacientov. V súčasnosti máme množstvo metód na terapiu tohto ochorenia. Či už hovoríme o medikamentóznej liečbe (blokátory α -adrenergných receptorov, inhibítory 5 α -reduktázy, prípravky rastlinného charakteru a iné) alebo chirurgickej liečbe, ktoré môžu vo veľkej miere pomôcť pacientom trpiacim týmto ochorením.

Literatúra

- Švihra J, Baška T, Szalayová A, Bushnell DM, Macko L, Poliak L, Lupták J, Kliment J. Medikamentózna a chirurgická liečba benígnej hyperplázie prostaty v Slovenskej republike – prierez 10-ročným sledovaním. *Urol pro praxi* 2006; 7(4): 168–170.
- Blaško M, Hladík M, Hoffmann J, Kertes P. Súčasný stav diagnózy a liečby benígnej prostatickej hyperplázie. *Via pract* 2007; 4 (9): 390–395.
- http://en.wikipedia.org/wiki/Benign_prostatic_hyperplasia (stiahnuté 30. 4. 2012).
- Šulcová E. Medikamentózna liečba benígnej hyperplázie prostaty. *Prednáška* Dostupné na www.spoloklzs.sk/sulcova.pps (stiahnuté 15. 5. 2012).
- Kliment J. Benígna hyperplázia prostaty. *Via pract* 2012; 9 (1): 24–27.
- <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/meds/a698012.html> (stiahnuté 29. 4. 2012).
- <http://www.adcc.sk/web/humanne-lieky/detail/tamurox-0-4-mg-kapsuly-s-predlzenym-uvolnovanim-25787.html> (stiahnuté 15. 5. 2012)
- <http://www.adcc.sk/web/humanne-lieky/detail/alfuzosinmylan-10-mg-30830.html> (stiahnuté 15. 5. 2012).
- Yoshida M, Kudoh J, Homma Y, Kawabe K. New clinical evidence of silodosin, an α 1A selective adrenoceptor antagonist, in the treatment for lower urinary tract symptoms. *International Journal of Urology* 2012; 19 (4): 306–316.
- <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/meds/a609002.html> (stiahnuté 29. 4. 2012)
- <http://www.adcc.sk/web/humanne-lieky/detail/kornam-5-mg-12638.html> (stiahnuté 11. 5. 2012).
- <http://www.adcc.sk/web/humanne-lieky/spc/doxazosinmylan-4-mg-spc-5773.html> (stiahnuté 11. 5. 2012).
- Pavlik I. Inhibítory Salfa-reduktázy v praxi. *Urol pro praxi* 2001; 1(4): 153–157.
- <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/meds/a603001.html> (stiahnuté 11. 5. 2012).
- <http://www.adcc.sk/web/humanne-lieky/detail/avodart-0-5-mg-makke-kapsuly-269.html> (stiahnuté 11. 5. 2012).
- Sýkora J. DUODART® – prvá fixná kombinácia dutasteridu a tamsulosínu na liečbu benígnej prostatickej hyperplázie. *Farm Obzor* 2011; 80 (2): 61–75.

PharmDr. Lucia Masaryková

Katedra organizácie a riadenia farmácie FaF UK
Kalinčiakova 8, 832 32 Bratislava
masarykova@fpharm.uniba.sk



Viac informácií nájdete na www.praktickelekarnictvo.sk