

Benigní hyperplazie prostaty, diagnostika a současná farmakologická léčba

MUDr. Jiří Klečka, Ph.D., MUDr. Petr Běhounek, doc. MUDr. Milan Hora, Ph.D., MUDr. Viktor Eret

Urologická klinika FN a LF UK v Plzni

Článek shrnuje současné možnosti diagnostiky a především farmakologické léčby pacientů s benigní hyperplazií prostaty (BPH). Současná lékařská a farmakologická věda poskytuje pacientům kvalitní léčbu, která zlepšuje symptomy benigní hyperplazie prostaty a snižuje počet pacientů indikovaných k chirurgickému výkonu. V současné době se čím dál tím více v léčbě BPH uplatňuje kombinovaná léčba, především kombinace alfa blokátorů buď s inhibitory 5 α -reduktázy, či parasymphatolytiky.

Klíčová slova: benigní hyperplazie prostaty, alfa-blokátory, inhibitory 5 α -reduktázy, parasymphatolytika, inhibitory 5 fosfodiesterázy, kombinovaná léčba.

Benign prostatic hyperplasia, diagnostics and contemporary opportunities of miniinvasive treatment

This article summarizes contemporary opportunities of miniinvasive treatment of the patients with benign prostate hyperplasia (BPH). Uptodate pharmacological treatment offers to the patients good quality of life and decreased the risk of surgical intervention. Nowadays is very popular combined therapy mainly combination of alpha-adrenergic blockers with 5 α -reductase inhibitors or with parasymphatolytics.

Key words: benign prostatic hyperplasia, alpha-adrenergic blockers, 5 α -reductase inhibitors, parasymphatolytics, 5-phosphodiesterase inhibitors, combined therapy.

Prakt. lékař. 2010; 6(1): 9–14

Úvod

Benigní hyperplazie prostaty (BPH) je nezhoubný růst prostaty, který se vyskytuje ve stárnoucí populaci mužů. První pacienti se nacházejí ve skupině mužů ve věku 40 let. Prevalence BPH v populaci, zjišťovaná při autopsiích, je zhruba 10% u 30letých, 20% u 40letých pacientů, 50–60% u šedesátiletých, 80–90% u pacientů mezi 70 a 80 lety. Jinými slovy, není pochyb, že s narůstajícím věkem narůstá procento histologicky prokazatelné BPH (1).

Přítomnost BPH se stává signifikantní ve chvíli, kdy se objevují klinické projevy, které pacient vnímá nejčastěji jako mikční symptomy dolních cest močových (LUTS – Lower Urinary Tract Symptoms). Je nutné si uvědomit, že ne u všech pacientů s BPH se vyvinou mikční symptomy dolních cest močových a na druhé straně přítomnost LUTS neznamená vždy přítomnost BPH. Nejčastějšími příčinami LUTS vyjma BPH jsou prostatida, karcinom prostaty, stavy obstrukce dolních cest močových (BOO – Bladder Outlet Obstruction) jako striktura uretry, skleroza hrdla močového měchýře. Dalšími možnými příčinami LUTS jsou karcinoma in situ, záněty dolních cest močových či přítomnost cystolitíazy. Symptomy dolních cest močových je možno rozdělit na dva základní; obstrukční a iritační. Mezi obstrukční symptomy řadíme opožděný nástup močení, přerušovaný a slabý proud moče, prodlouženou dobu močení, postmikční reziduum až retenci

moče s paradoxní ischurií. Pro pacienta jsou však větší záležitosti iritační symptomy. Mezi tyto patří: urgence až urgentní inkontinence, časté a bolestivé močení nebo noční močení (nykturie). Prevalence LUTS narůstá přímo úměrně s věkem a bylo provedeno mnoho studií, které se zabývaly touto problematikou (2). Jak již bylo výše zmíněno, ne všichni muži s iritačními či obstrukčními symptomy vyhledají lékařskou péči. Mnoho autorů si kladlo otázku, co rozhoduje o tom, zda-li pacient vyhledá lékařskou péči či ne. Postupný nástup mikčních potíží je pacienty akceptován jako přirozený průběh stárnutí a nemocní si postupně zvykají na život s LUTS.

Často užívaná zkratka BPH popisuje histologický stav, resp. přítomnost stromálně žlázové hyperplazie prostaty. Tento stav nemusí být vždy bezpodmínečně spojen s nepříjemnými projevy LUTS, anatomickým zvětšením prostaty (BPE – Benign Prostate Enlargement) nebo kompresí prostatické části uretry s následnou výtokovou obstrukcí (BOO – Bladder Outlet Obstruction).

Bez ohledu na intenzivní výzkum, není etiologie vzniku BPH uspokojivě vysvětlena. Jako nejčastější příčina hyperplazie prostaty je publikována hypotéza hormonální, na podkladě účinku dihydrotestosteronu (DHT). Je jasné, že přítomnost funkčních varlat u mužů spolu se stárnutím jsou nejdůležitější faktory vzniku BPH. Pominout nelze ani vedlejší rizikové faktory, především rodinnou predispozici. Rizikové fakto-

ry, jako jsou obezita, kouření či sexuální aktivita, nebyly „nikdy uznány vinnými“ ze vzniku BPH. Fyzická aktivita a přiměřený přísun alkoholu jsou naopak uznávány jako protektivní.

Jak již bylo uvedeno výše, přítomnost BPH nemusí vždy nutit pacienta vyhledat lékařskou péči. To, co vede nemocného k vyšetření, jsou až obtěžující symptomy. Obstrukční i iritační symptomy LUTS negativně ovlivňují běžné denní aktivity pacienta a ovlivňují jak kvalitu civilního, tak sexuálního života (3, 4). Existují fakta, která dokazují přímou souvislost mezi vyjádřením mikčních symptomů a zvýšenou mírou sexuálních dysfunkcí (5, 6). Mezi muži nejčastěji uváděné sexuální poruchy patří nedostatečná erekce a poruchy ejakulace. Do dnes není jasné, zda-li tyto poruchy jsou kauzální vůči přítomnosti LUTS a BPH, či se jedná jen o kooincidenci.

Diagnostika benigní hyperplazie prostaty

Diagnostický algoritmus pacientů s LUTS je podrobně zpracován v doporučeních jak Evropské (EUA), tak Americké urologické asociace (AUA) (7). U všech pacientů je potřeba pečlivě odebrat anamnézu se zaměřením na onemocnění genitourinálního systému a provést per rectum (DRE – Digital Rectal Examination) vyšetření. Per rectum vyšetření slouží pro popis velikosti žlázy, její symetričnosti a povrchu.

Zajímavá je práce Roehrerborna a kolektivu, který se zaměřil na přesnost určení velikosti prostaty dle DRE a zjistil, že v drtivé většině případů dojde k podhodnocení velikosti (8). Neodmyslitelnou součástí vyšetření vedle vyšetření moče je stanovení prostatického specifického antigenu. Hladina PSA je odvislá od mnoha faktorů, které vedou k jejímu zvýšení (velikost prostaty, karcinom či zánět). Podle doporučení AUA, v případě pacientovi life expectancy kratší než 10 let, pokud změna hladiny PSA neovlivní strategii léčby, není nutno jej dále stanovovat.

Mezi nejčastější vyšetření pacientů s BPH patří sonografie. Tuto je možno provést buď transabdominálně, či transrektálně. Transrektální sonografie nám poskytuje mnohem přesnější údaje o velikosti a ohrazení prostaty. Vyšetření horních cest močových (IVU, CT) je fakultativní. Důvodem je fakt, že pacienti trpící BPH nejsou ve zvýšené míře ohroženi vznikem ledvinových malignit či nefrolitiázou. Endoskopické vyšetření (UCSK – uretrocystoskopie) je doporučeno pouze u pacientů prezentujících se hematurií.

Velkým pomocníkem v diagnostice subjektivních potíží pacienta ve vztahu k další léčbě jsou dotazníky. Existuje celá řada dotazníků, které hodnotí mikční potíže pacienta, kvalitu života a kvalitu spánku. Jiné dotazníky jsou zaměřeny na inkontinenci či sexuální funkci. Doposud stále nejrozsáhlejším dotazníkem je IPSS (International Prostate Symptom Score) (9). Dotazník obsahuje 7 otázek, které jsou zaměřeny na nejčastější obstrukční a iritační symptomatologii. Rozmezí možných dosažitelných bodů je od 0–35. Výsledek od 0–7 bodů je hodnocen jako mírné potíže, 8–18 bodů střední potíže a více jak 19 bodů výrazné potíže. Bylo provedeno mnoho studií, které potvrdily korelaci mezi výsledky IPSS a jinými typy dotazníků, jako např. SPI (Symptom Problem Index) nebo BPH Impact Index (10). Nejčastěji užívaným dotazníkem hodnotícím sexuální funkci je Mezinárodní index erektile funkce (11, 12, 13).

Neodmyslitelným vyšetřením je uroflowmetrie. Zatímco u pacientů s maximálním průtokem větším než 15 ml/s je tento nálezn považován za normu, u pacientů s maximálním průtokem pod 10 ml/s je velká pravděpodobnost subvezikální obstrukce. Měření postmikčního rezidua (PVR) je dnes v naprosté většině prováděno sonograficky. PVR se výrazně mění v průběhu doby a je závislé na mnoha faktorech. Proto PVR není doporučen jako vhodný ukazatel stavu a průběhu onemocnění. Invazivní PQ (Pressure – Flow) studie jsou nejlepší pro stanovení obstrukce na úrovni hrdla močového měchýře. Byly vytvořeny přesné nomogramy a všeobecně je

akceptován fakt, že mírou obstrukce je intravezikální tlak, generovaný detruzorem v čase maximálního průtoku (14, 15).

Farmakologická léčba BPH

V rámci farmakologické léčby si mohou lékaři, ale i pacienti sami potravinové doplňky vybírat ze široké škály preparátů přes fytofarmaka, blokátory alfa adrenergních receptorů, inhibitory 5 α -reduktázy po kombinace výše uvedených lékových skupin či parasympatolytik, ovlivňující především iritační symptomatologii při současném hyperaktivním močovém měchýři – OAB (OverActiv Bladder). Nově se v léčbě mikčních symptomů BPH testují inhibitory 5 fosfodiesterázy.

O tom, jaká bude nasazena terapie, zda mono či kombinovaná léčba, a pokud kombinovaná, tak jaká kombinace preparátů, rozhoduje jednak míra potíží pacienta hodnocena IPSS score, zjištěné anatomické poměry (velikost prostaty) a také charakter LUTS (zda se jedná více o iritační či obstrukční příznaky).

Fytoterapie

Co se týče fytoterapie, v poslední dekádě došlo ke zvýšení užívání fytoterapie jak na Evropském, tak Americkém kontinentu. Mezi nejpobulárnější extrakty patří účinné látky z Americké trpasličí palmy (*Serenoa repens*), Africké švestky (*Pygeum Africanum*), semínka dýně, extrakt z pylu žita, kořen Jihoafrické hvězdy, kořen kopřivy či kořen třapatky. Existuje mnoho malých a krátkodobých studií, které konstatují zlepšení v mikčních symptomech, ale chybí dlouhodobé prospektivní studie, které by toto potvrdily (16, 17). Obecně lze říci, že existují omezené důkazy mechanismu účinků těchto různorodých látek a precizní patofyziologický podklad jejich efektu ve srovnání se skupinou dvou nejčastěji používaných skupin léků pro léčbu BPH (18). Pacient by měl být lékařem seznámen s výše uvedenými fakty. Na druhé straně, pokud nemocný zaznamená zlepšení ve svém zdravotním stavu při užívání fytoterapie, není důvod ji přerušovat.

Alfablokátory (α sympatolytika, α_1 ARA)

Mezi nejčastěji užívanou skupinu léků v léčbě BPH patří blokátory alfa adrenergních receptorů. Napětí hladké svaloviny je zprostředkováno přes α_1 -adrenergní receptor. Zvýšení napětí svalového vlákna vede logicky k oslabení průtoku moče a zhoršení LUTS. Blokáda receptoru vede k opaku a tím pádem ke zlepšení průtoku moče a LUTS. V oblasti hrdla močového měchýře a prostaty jsou zastoupeny 3 podtypy

α_1 -adrenergních receptorů: α_{1A} , α_{1B} a α_{1D} . Zhruba 80 % těchto receptorů je tvořeno α_{1A} receptory, zbytek jsou α_{1D} , které se predominantně vyskytují v hrdle močového měchýře (19, 20, 21, 22, 23). Krátkodobě působící alfa blokátor prazosin se v současné době prakticky již nevyužívá. Většího klinického významu mají dlouhodobě působící alfa blokátory, terazosin, doxazosin, alfuzosin a α_{1D} selektivní blokátor tamsulosin. Lze konstatovat, že vyjma menších rozdílů ve vedlejších negativních účincích, vykazují výše uvedené alfa blokátory srovnatelné výsledky v ovlivnění LUTS a zvýšení Q_{max} (maximálního průtoku moče). Terazosin (1, 2, 5 a 10 mg) i doxazosin (1, 2, 4 a 8 mg) vyžadují počáteční titraci dávky před dosažením maximální terapeutické dávky. Tamsulosin má běžné dávkování 0,4 mg, zvýšit lze na 0,8 mg a dávkování je 1x denně. Nevyžaduje titraci první dávky. V současnosti je na trhu vylepšená forma TOCAS (Tamsulosin Oral Controlled Absorption System), která se vyznačuje postupným a vyváženým uvolňováním účinné látky. Alfuzosin je v retardované formě 5 a 10 mg, přičemž 10 mg tableta se dává jen 1x denně. Taktéž není potřeba titrace dávky.

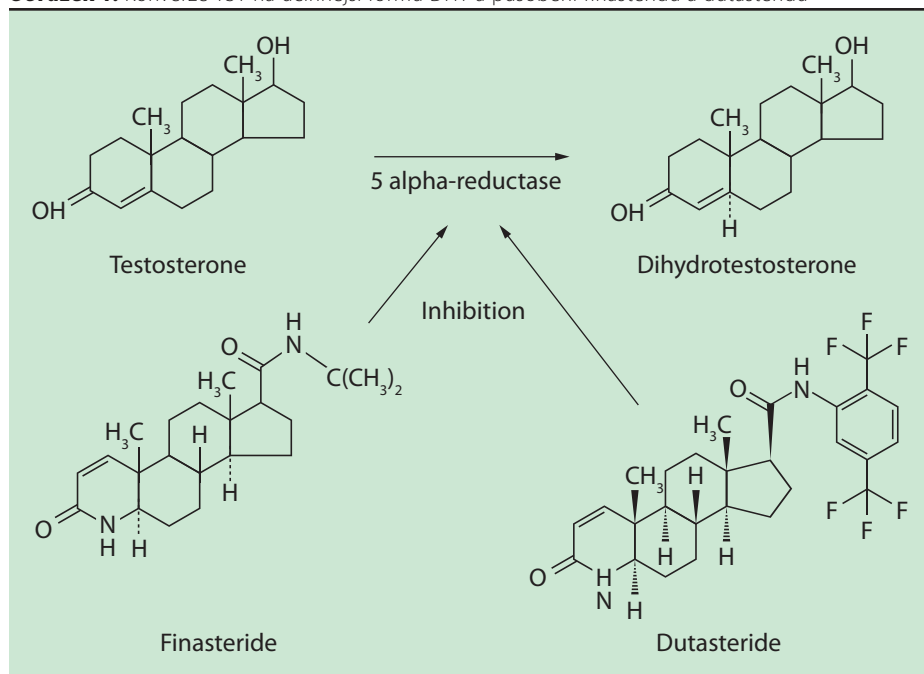
V závislosti na výchozím symptomovém skóre je prokázáno, že léčba alfa blokátory zlepšuje IPSS v průměru o 3–6 bodů. Určitou část tohoto zlepšení musíme přičíst i tzv. placebo efektu (24).

V kontrastu vůči relativně stejnému terapeutickému účinku všech 4 účinných látek je spektrum vedlejších negativních účinků (VNÚ) odlišné. Terazosin spolu s doxazosinem způsobují více závratí při posturální hypotenzi, slabost a astenii, zatímco tamsulosin má větší zastoupení retrográdní ejakulace. Přítomnost VNÚ však jen zřídka vede k přerušení léčby.

Doposud nebylo popsáno, že by alfa-blokátory ovlivnily negativně urodynamicke parametry, hladinu PSA ani velikost prostaty. Jinými slovy tato terapie neovlivňuje přirozený průběh BPH, nýbrž jen symptomatologii.

Inhibitory 5 α reduktázy (5 α IR)

V současné době je možný pouze jeden druh hormonálně založené terapie, a to pomocí inhibitorů 5 α reduktázy, kteří zamezují přeměně biologicky méně aktivního testosteronu (TST) na jeho účinnější formu dihydrotestosteron (DHT) (obrázek 1). Přestože existují dva izoenzymy, tkáň prostaty obsahuje především izoenzym II, který je selektivně blokován aza-steroidem finasteridem. Při zamezení konverze TST na DHT dochází jak k poklesu sérových hladin, tak intraprostatických hladin. Tento stav vede k atrofii

Obrázek 1. Konverze TST na účinnější formu DHT a působení finasteridu a dutasteridu

glandulárně – epiteliální komponenty tkáně prostaty i v přechodní zóně a následně k reálnému zmenšení objemu prostaty o 20–30 %. Doba účinku inhibitoru 5 α reduktázy se odhaduje po vysazení na cca 6 let. Po tuto dobu lze pozorovat stacionární velikost prostaty. Opomenout nelze ani vliv inhibitoru 5 α reduktázy na hladinu PSA, která je snížena na polovinu (25).

Jak již bylo zmíněno, enzym 5 α reduktázy se vyskytuje ve dvou izoformách. Každá z těchto forem je kódována na různých genech (26). Izoenzym 1 se vyskytuje především v játrech, kůži, mazových žlázách a vlasových folikulech. Typ 2 je zodpovědný za virilizaci mužského plodu a vyskytuje se především v oblasti kůže genitálu, vousech a prostatě (zde je obsažen částečně i izoenzym 1) (27, 28).

Do současnosti bylo vyvinuto více inhibitorů obou forem izoenzymů. Finasterid kompetitivně inhibuje typ 2 izoenzymu 5 α reduktázy, ale efekt na typ jedna je minimální. Sérová hladina DHT je redukována o 65–70 % a taktéž intraprostatická koncentrace DHT je nižší o 85–90 %. Recipročně však dochází k nárůstu koncentrace TST v prostatické tkáni (29). Sérové hladiny testosteronu jsou na stejné úrovni tak jako před léčbou, tj. nedochází k významnému ovlivnění libida, fertility a sexuálních funkcí. I přes léčbu finasteridem je tkáň prostaty zásobována z 30 % DHT pocházejícím ze séra a z 10 % DHT, který je konvertován izoenzymem typu 1 (30).

Manipulací se steroidní strukturou byl vyvinut dutasterid (GI198745) (obrázek 1). Jedná se o duální inhibitor 5 α reduktázy, který vykazuje 60x vyšší účinnost vůči izoenzymu 1 ve srovnání

s finasteridem a zároveň inhibuje izoenzym 2. Ve studii s 399 pacienty sledující depresi hladiny DHT u pacientů užívajících finasterid a placebo po dobu 24 týdnů bylo dosaženo maximální suprese právě u pacientů užívajících dutasterid s minimální variabilitou v sérových hladinách na rozdíl od finasteridu (31).

Parasympatolytika (antimuskarinika)

Základ užití léků s antimuskarinovým účinkem léčby BPH je založen na faktu, že projevy LUTS v sobě obsahují symptomy hyperaktivního močového měchýře, jako jsou frekventní mikce, urgencye a inkontinence. Tyto symptomy patří mezi nejvíce zatěžující a ovlivňující kvalitu života pacientů s BPH. Kontrakce detruzoru močového měchýře je zprostředkována účinkem acetylcholinu na muskarinových receptorech s následnou kontrakcí hladké svaloviny. Mezi nejčastější preparáty ze skupiny antimuskarinik patří tolterodine, flavoxate, propiverine a oxybutinin. V minulosti byla léčba těmito preparáty určena výhradně ženám. V současné době se čím dál tím častěji objevují v léčbě pacientů s BPH. Výrazná inhibice kontraktility močového měchýře může vyústit v akutní retenci moče jako nežádoucí vedlejší účinek léčby. Výskyt tohoto negativního jevu v léčbě antimuskariniky v klinicky efektivním dávkování je však relativně nízký (32). Toto tvrzení je založeno na výsledcích studie, která hodnotila 221 pacientů s potvrzenou subvezikální obstrukcí a OAB, kteří byli randomizováni do dvou skupin léčených tolterodinem a placebem po dobu tří měsíců (33). Ve skupině pacientů užívajících tolterodin došlo

k nárůstu posmikčního rezidua o 25 ml. Toto však nebylo doprovázeno vedlejšími negativními účinky. Urodynamická měření prokázala zvýšení kapacity a snížení kontraktility u pacientů užívajících tolterodin. Jedna z nejrozsáhlejších multicentrických studií s 1 529 pacienty hodnotila účinek retardované formy tolterodinu s normálním tolterodinem a placebem. Ve skupině s účinnou látkou došlo k pozitivnímu ovlivnění urgencí a urgentní inkontinence, přičemž 24hodinová retardovaná forma vykazovala lepší účinnost. Nejčastějšími vedlejšími účinky byl pocit sucha v ústech, ale četnost předčasného ukončení studie z tohoto důvodu byla stejná i ve skupině pacientů léčených placebem (34).

Solifenacine patří mezi jednu z nejmodernějších účinných látek ze skupiny antimuskarinik. Cardozo a kol. (35) hodnotil skupinu 911 pacientů užívajících 5 nebo 10 mg solifenacinu se skupinou s placebem. I zde dochází ke snížení urgencí a četností nočního močení. Pocit sucha v ústech byl zaznamenán u 7,7 % pacientů s dávkou 5 mg denně a 23 % užívajících 10 mg denně. Závěrem této studie je konstatováno, že 5 mg solifenacinu denně signifikantně zlepšuje symptomy OAB s minimální mírou vedlejších negativních účinků.

Inhibitory 5 fosfodiesterázy (PDE5I)

LUTS a sexuální dysfunkce mají vysokou prevalenci u mužů vyššího věku a společně mají výrazný vliv na všeobecnou kvalitu života. Mužská sexuální dysfunkce se může manifestovat ve formě sexuální hypoaktivity, poruchy ejakulace, erektilní dysfunkce či kombinace výše uvedených. LUTS je nezávislým rizikovým faktorem, který v případě přítomnosti dalších rizik jako např. diabetes, hypertenze či ICHS se stává signifikantním prediktorem vzniku erektilní dysfunkce (36). Současná léčba BPH, resp. LUTS postihuje přímo i nepřímo sexuální funkce. Užití PDE5I v léčbě erektilní dysfunkce pozitivně ovlivňuje LUTS a zlepšuje projevy BPH. Byly publikovány čtyři randomizované studie zabývající se vztahem PDE5I a LUTS s použitím účinných látek sildenafilu, vardenafilu a tadalafilu. Studie užívající sildenafil probíhala po dobu 12 týdnů a bylo v ní zahrnuto 369 mužů starších 45 let, jejichž mezinárodní index erektilní dysfunkce (IIEF) byl menší jak 26 a IPSS skóre větší než 11. Skupina 189 mužů užívajících sildenafil vykazovala signifikantní zlepšení IPSS skóre 6,3 vs. 1,93, oproti skupině mužů s placebem (37). Studie s vardenofilem na 222 mužích s identickými vstupními kritérii trvala osm týdnů a pacienti užívali 2x denně dávku 10 mg vardenafilu, respektive placeba. I zde došlo k poklesu IPSS skóre o 2,2 bodu

a pacienti užívající aktivní látku hodnotili kvalitu svého život jako výrazně lepší a taktéž došlo ke zlepšení iritačních i obstrukčních symptomů (38). Studie s tadalafilu byla tvořena tak, že pacienti užívali 5 mg tadalafilu po dobu 6 týdnů s následným zvýšením dávky na 20 mg po dobu 12 týdnů. Kontrolní skupina užívala samozřejmě placebo. Jednalo se o 281 mužů, jejichž IPSS skóre bylo větší než 12 s podmínkou minimálně půlročního trvání BPH. Tadalafil signifikantně zlepšil průměrné IPSS skóre v úvodních šesti týdnech o dva body IPSS a po 12 týdnech došlo k dalšímu zlepšení v IPSS skóre o 3,8 bodu. Zlepšení bylo popisováno i u LUTS v indexu kvality života a IIEF skóre (39). Jedna z recentních velice dobře strukturovaných studií demonstuje pozitivní vliv tadalafilu na mikční symptomy dolních močových cest. Jedná se o velice rozsáhlou studii čítající 1 058 mužů. Doba užívání tadalafilu nebo placebo byla 12 týdnů. Závěry studie jsou takové, že optimální dávka tadalafilu ovlivňující projev LUTS je 5 mg. Zvyšování dávky vede k dalšímu mírnému zlepšení, ale zároveň je doprovázeno významnějšími negativními vedlejšími účinky PDE5I (40). Všechny výše uvedené studie souhlasně poukazují na pozitivní efekt PDE5I na LUTS, byť do budoucna je potřeba dalších studií, které tyto závěry potvrdí.

Kombinační léčba alfa-blokátory a inhibitory 5 α reduktázy (α 1 ARA a 5 α IR)

Kombinace různých farmakologických skupin v léčbě LUTS na podkladě BPH umožňuje pacientovi profitovat z výhod dané skupiny, což potencuje výsledný efekt léčby. Doporučení AUA v současnosti doporučuje kombinace α 1 ARA s 5 α IR u pacientů se středními až závažnými symptomy a výrazně zvětšenou prostatou (48). Dřívější krátkodobé studie s kombinovanou terapií α 1 ARA a 5 α IR nepotvrzovaly klinickou výhodu této léčby.

Studie MTOPS byla jedna z prvních dlouhodobých, dvojité slepých studií na 3 047 pacientech, která si vzala za cíl zhodnocení, zda-li monoterapie α 1 ARA (doxazosin 4 a 8 mg denně) nebo 5 α IR (finasterid 5 mg denně) či jejich kombinace jsou schopny působit preventivně proti progresy symptomů BPH. Studie prokázala, že doxazosin v monoterapii snižuje riziko komplikací BPH o 39 %, finasterid v monoterapii o 34 %, avšak kombinace výše uvedených preparátů toto riziko snižuje o 66 %. Kombinovaná léčba taktéž výrazně snižuje riziko invazivní chirurgické léčby. Toto tvrzení ale neplatí v případě samotného užití doxazosinu. Vedlejší negativní

účinky jako závratě, posturální hypotenze či erektilní dysfunkce byly samozřejmě vyšší u skupiny s kombinovanou léčbou než u pacientů léčených placebem (41, 49).

Studie SMART (Symptom Management after Reducing Therapy) zkoumala efekt kombinované léčby tamsulosinem s dutasteridem s následným vynecháním tamsulosinu v léčbě BPH. Obě skupiny účinných látek se výrazně lišily v nástupu účinku. Zatímco α 1 ARA působí de facto ihned, účinek 5 α IR se projevuje až v časovém horizontu několika měsíců. α 1 ARA výrazněji ovlivňují symptomy LUTS, zatímco 5 α IR zmenšují velikost prostaty a snižují riziko komplikací (46). Ve studii SMART s 327 pacienty užívali pacienti kombinaci 0,4 mg tamsulosinu denně a 0,5 mg dutasteridu po dobu 24 týdnů. Po této době byl vysazen tamsulosin a pacienti užívali po zbylých 12 týdnech buď monoterapii dutasteridem, či placebo (42). Závěr SMART studie je takový, že po iniciální kombinaci α 1 ARA s 5 α IR je možno alfalytika z léčby vysadit, avšak pacienti s výraznými mikčními potížemi by měli zůstat dlouhodobě na kombinované léčbě. Negativem SMART studie byla relativně krátká doba jejího trvání, protože podle posledních dat by kombinovaná léčba k dosažení plného klinického efektu měla trvat dva až tři roky. PREDICT studie (PROspective European Doxazosin and Combination Therapy) byla jednoroční, randomizovaná, dvojité slepá, placebem kontrolovaná studie, hodnotící doxazosin (1–8 mg denně), finasterid 5 mg denně a jejich kombinaci na skupině 1 095 mužů. Primárně byly sledovány změny v IPSS skóre a ovlivnění maximálního průtoku moče. Pacienti užívající doxazosin či jeho kombinaci s finasteridem měli výrazně lepší výsledky ve sledovaných parametrech v porovnání se skupinou pacientů léčených pouze finasteridem či placebem. Skupina pacientů s finasteridem či placebem se nelišila ve změně maximálního průtoku moče (43).

Studie PREDICT byla ve svém pojetí velice podobná dříve provedenému trailu, tzv. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group (44). Tato studie srovnávala terazosin s finasteridem jak v monoterapii, tak v kombinaci. Skupina nemocných léčených terazosinem vykazovala pozitivní efekt v léčbě BPH na rozdíl od finasteridu samotného, avšak kombinovaná léčba terazosinem a finasteridem měla identický vliv na LUTS jako skupina pacientů s monoterapií léčených terazosinem. Opět je možno v rámci této studie negativně hodnotit krátkou dobu trvání jednoho roku, která je příliš krátká na zodpovědné hodnocení efektu léčby 5 α IR. Dalším negativem Veterans

Affairs bylo to, že nebyla provedena stratifikace pacientů podle velikosti prostaty a také to, že průměrná velikost prostaty ve skupině léčené finasteridem byla pouze 36 gramů. Z léčby 5 α IR profitují pacienti, jejichž prostata váží více než 55 g (47). V současnosti probíhá tzv. Comb AT studie (The COmbination of Avodard and Tamsulosin study) (45). Jedná se opět o randomizovanou, placebem kontrolovanou skupinu hodnotící efekt tamsulosinu a dutasteridu jak v monoterapii, tak v kombinaci. Svým rozsahem patří mezi jednu z největších, protože zahrnuje 4 844 mužů a předpokládaná doba průběhu studie jsou čtyři roky. Po prvních dvou letech byly publikovány průběžné výsledky. K největšímu snížení IPSS skóre a navýšení průtoku moče došlo u kombinované terapie. Procento vedlejších negativních účinků bylo o 5 % vyšší u kombinované léčby ve srovnání s monoterapií.

Závěr

Zlatým standardem léčby pacientů s BPH v monoterapii jsou alfa blokátory, a to nejlépe uroselektivní (tamsulosin) nebo inhibitory 5 alfa reduktázy (finasterid). Současná dostupná data poukazují na významnou roli kombinované léčby LUTS z důvodu BPH. Publikovaná data hodnotící kombinaci α 1 ARA s 5 α IR upřednostňují právě tuto kombinaci oproti monoterapii z důvodu prevence progresu a komplikací BPH, a to především u mužů s většími prostatami, výraznějšími symptomy a výraznější hladinou PSA. Další kombinace alfa blokátorů s antimuskarinovými preparáty se jeví jako vhodná v léčbě LUTS spojené s BPH. Zdá se, že incidence nejvíce obávaného vedlejšího negativního účinku použití antimuskarinových preparátů – akutní retence močové je minimální. Kombinace alfa blokátorů antimuskariniky je bezpochyby vhodná u pacientů s projevem OAB na podkladě BPH bez projevů močové retence, kteří nejvíce zlepšení při užití tradiční léčby. V současné době prováděné studie poukazují na významnou spojitost mezi LUTS a sexuální funkcí. Je pravděpodobné, že v budoucnu si získají PDE5I svoji významnou roli i v léčbě LUTS na podkladě BPH.

Tato práce byla podpořena výzkumným záměrem MSM 0021620819 náhrada a podpora funkce některých životně důležitých orgánů.

MUDr. Jiří Klečka, Ph.D.

Urologická klinika FN a LF UK v Plzni
Tř. Dr. E. Beneše 13, 305 99 Plzeň
kleckaj@fnplzen.cz

Literatura

1. Roehrborn C, McConnell J. Etiology, pathophysiology, epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. In: Walsh P, Retik A, Vaughan E, Wein A, eds. *Campbell's Urology*. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2002: 1297–1336.
2. Girman CJ. Population-based studies of the epidemiology of benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol*. 1998; 82(suppl. I): 34–43.
3. Girman CJ, Jacobsen SJ, Rhodes T, et al. Association of health-related quality of life and benign prostatic enlargement. *Eur Urol*. 1999; 35: 277–284.
4. Girman CJ, Jacobsen SJ, Tsukamoto T, et al. Health-related quality of life associated with lower urinary tract symptoms in four countries. *Urology*. 1998; 51: 428–436.
5. Rosen R, Altwein J, Boyle P, et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol*. 2003; 44: 637–649.
6. United Nations. *World Population Prospects: The 2002 Revision (medium scenario)*. New York: United Nations; 2003.
7. American Urological Association Practice Guidelines Committee. AUA guidelines on management of benign prostatic hyperplasia (2003). Chapter 1: diagnosis and treatment recommendations. *J Urol*. 2003; 170(2 Pt I): 530–547.
8. Roehrborn CG, Girman CJ, Rhodes T, et al. Correlation between prostate size estimated by digital rectal examination and measured by transrectal ultrasound. *Urology*. 1997; 49: 548–557.
9. Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol*. 1992; 148: 1549–1557; discussion 1564.
10. Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, et al. Measuring disease-specific health status in men with benign prostatic hyperplasia. Measurement Committee of the American Urological Association. *Med Care*. 1995; 33(4 suppl): AS145–AS155.
11. Rosen RC, Cappelleri JC, Gendrano N 3rd. The International Index of Erectile Function (IIEF): a state-of-the-science review. *Int J Impot Res*. 2002; 14: 226–244.
12. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, et al. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 1999; 11: 319–326.
13. Rosen RC, Riley A, Wagner G, et al. The International Index of Erectile Function (IIEF): a multi-dimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology*. 1997; 49: 822–830.
14. Abrams P. In support of pressure-flow studies for evaluating men with lower urinary tract symptoms (editorial) see comments. *Urology*. 1994; 44: 153–155.
15. Eri LM, Wessel N, Berge V. Test-retest variation of pressure flow parameters in men with bladder outlet obstruction. *J Urol*. 2001; 165: 1188–1192.
16. Lowe FC. Phytotherapy in the management of benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2001; 58(6 suppl I): 71–76; discussion 76–77.
17. Lowe FC, Dreikorn K, Borkowski A, et al. Review of placebo-controlled trials utilizing phytotherapeutic agents for treatment of BPH. *Prostate*. 1998; 37: 187–193.
18. Feifer AH, Flesher NE, Klotz L. Analytical accuracy and reliability of commonly used nutritional supplements in prostate disease. *J Urol*. 2002; 168: 150–154; discussion 154.
19. Schwinn DA. The role of alpha-adrenergic receptor subtypes in lower urinary tract symptoms. *BJU Int*. 2001; 88(suppl 2): 27–34; discussion 49–50.
20. Schwinn DA, Kwatra MM. Expression and regulation of alpha 1-adrenergic receptors in human tissues. *Adv Pharmacol*. 1998; 42: 390–394.
21. Smith MS, Schambra UB, Wilson KH, et al. Alpha-adrenergic receptors in human spinal cord: specific localized expression of mRNA encoding alpha-adrenergic receptor subtypes at four distinct levels. *Brain Res Mol Brain Res*. 1999; 63: 254–261.
22. McConnell JD. Medical management of benign prostatic hyperplasia with androgen suppression. *Prostate Suppl*. 1990; 3: 49–59.
23. McConnell JD. The pathophysiology of benign prostatic hyperplasia. *J Androl*. 1991; 12: 356–363.
24. Djavan B, Chapple C, Milani S, Marberger M. State of the art on the efficacy and tolerability of alpha-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2004; 64: 1081–1088.
25. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC. The effect of finasteride in men with benign prostate hyperplasia. The Finasteride Study Group (see Comments). *N Engl J Med*. 1992; 327: 1185–1191.
26. Russel DW, Wilson JD. Steroid 5 alpha reductase: two genes/two enzymes. *Annu Rev Biochem*. 1994; 63: 25–61.
27. Thigpen AE, Silver RI. Tissue distribution and ontogenes of steroid 5 alpha reductase isoenzyme expression. *J Clin Invest*. 1993; 92: 903–910.
28. Aumuller G, Eicheler W, Rennenberg H. Immunocytochemical evidence for differential subcellular localization of 5 alpha reductase isoenzymes in human tissues. *Acta Anat (Basel)*. 1996; 156: 241–252.
29. Norman RW, Coakes KE, Wright AS, Rittmaster RS. Androgen metabolism in men receiving finasteride before prostatectomy. *J Urol*. 1993; 150: 1736–1739.
30. Steers WD. 5 Alpha reductase activity in the prostate. *Urology*. 2001; 58(suppl 6a): 17–24.
31. Bartsch G, Rittmaster RS, Klocker H. Dihydrotestosterone and the concept of 5 alpha reductase inhibition in human benign prostatic hyperplasia. *World J Urol*. 2002; 19: 413–425.
32. Ruggieri MR, Braverman AS, Pontari MA. Combined 5-alpha-adrenergic and muscarinic antagonists for the treatment of voiding dysfunction. *J Urol*. 2005; 174: 1743–1748.
33. Abrams P, Kaplan S, De Koning Gans HJ, Miliard R. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. *J Urol*. 2006; 175: 999–1004.
34. Van Kerrebroeck P, Kredt K, Jonas U, Zinner N, Wein A, for the Tolterodine Study Group. Tolterodine once-daily: superior efficacy and tolerability in the treatment of overactive bladder. *Urology*. 2001; 57: 414–421.
35. Cardozo L, Lisec M, Miliard R, Van Vierssen Trip O, Kuzmin, Drogendijk TE. Randomized, double-blind placebo controlled trial of the once daily antimuscarinic agent solifenacin succinate in patients with overactive bladder. *J Urol*. 2004; 172: 1919–1924.
36. Galeo BJ, Galeo MA. Phosphodiesterase-5 inhibitors for lower urinary tract symptoms in men. *Ann Pharmacother*. 2008; 42: 111–115.
37. McVary KT, Monnig W, Camps Jr JL, Young JM, Tseng LJ, van den Ende G. Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind trial. *J Urol*. 2007; 177: 1071–1077.
38. Stief CG, Porst H, Neuser D, Beneke M, Ulbrich E. A randomized placebo controlled study to assess the efficacy of twice daily Vardenafil in the treatment of LUTS secondary to BPH. *Eur Urol*. 2008; 53: 1236–1244.
39. McVary KT, Roehrborn CG, Kaminetsky JC, Auerbach SM, Wacbs B, Young JM. Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2007; 177: 1401–1407.
40. Roehrborn CG, McVary KT, Ekon-Mboussa A, Viktim L. Tadalafil administered once a day in the treatment of men with LUTS secondary to BPH; a dose-finding study. *J Urol*. 2008; 180: 1228–1234.
41. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole Jr. GL. Dixon CM, Kusek JW, for the Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*. 2003; 349: 2387–2398.
42. Barkin J, Guimaraes M, Jacobi G, Pushkar D, Taylor S, van Vierssen Trip OB. 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.
43. Kirby RS, Roehrborn C, Boyle P, Bartsch G, Jardin A, Cary MM, for the 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.
44. Lepor H, Williford WO, Barry MJ, Brawer MK, Dixon CM, Gormley G, for the Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. *NEJM*. 1996; 335: 533–539.
45. Roehrborn CG, Siami P, Barkin, Damiao R, Major Walker K, Morrill B, for the Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) Study Group. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol*. 2008; 179: 616–621.
46. McVary KT. A review of combination therapy in patients with benign prostatic hyperplasia. *Clin Ther*. 2007; 29: 387–398.
47. Lepor H, for the Tamsulosin Investigator Group. Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 1998; 51: 892–900.
48. American Urological Association. Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). www.auanet.org/guidelines/bph.cfm (updated 2006).
49. Chamzin A. Kombinovaná léčba BPH-aktuální stav. *Urol List*. 2008; 6(3): 55–58.