

Farmakoterapie benigní hyperplazie prostaty – srovnání léčiv a jejich indikace

MUDr. Zbyněk Veselský, Ph.D., PharmDr. Michal Vanžura

Snaha o terapii benigní hyperplazie prostaty rostlinnými drogami je známá více než 2 000 let. Skutečně účinná léčba se dostavila na přelomu 60.–70. let 20. století se zavedením vysoce čistých a koncentrovaných fytopreparátů do léčebné praxe (*Pygeum africanum* a *Serenoa repens*) a s prvními pracemi Caineho o vlivu alfa – adrenergických inhibitorů na mikci (prazosin). V současné době se trh s léčivy na benigní hyperplazii prostaty dělí na dvě zásadní skupiny, přičemž ta menší – fytopreparáty – tvoří cca 20 % bez ohledu na to, zda jsou hrazena ze zdravotního pojištění. 70 % trhu tvoří alfa adrenergní – inhibitory, z nichž je většina deriváty prazosinu (terazosin, doxazosin, alfuzosin) a v menšině (na trhu však nejvýznamněji zastoupena) je skupina odvozena od nové ne-chinazolinové molekuly – tamsulosinu (tamsulosin a jeho upravená tableta tamsulosin OCAS (TOCAS)). Práce definuje jednotlivé preparáty, vzájemně srovnává a snaží se vymezit indikace jednotlivých léčiv. Za nejúčinnější skupinu se považuje skupina – alfa-lytik. Jednotlivé preparáty jsou co do účinnosti plně srovnatelné a liší se pouze v procentu nežádoucích účinků. Pro molekulu tamsulosinu platí, že je nejbezpečnější farmakologickou variantou (rozumněj: ve své třídě) u nemocných nad 65 let a kardiaků. Klíčová slova: benigní hyperplazie prostaty, farmakoterapie, indikace.

Úvod

Benigní hyperplazie prostaty (dále BHP) je spolu se šedým zákalem oční čočky (cataracta) nejčastější důvod, pro který muži na celém světě podstupují operační zákrok. BHP postihne každého muže, který není kastrován před pubertou, nebo netrpí-li familiárním deficitem obou subtypů 5-alfa reduktázy. Enzym 5-alfa reduktáza 2. typu je odpovědná za konverzi testosteronu (dále Ts) na dihydrotestosteron (DHTs), jehož vazba na androgenní receptor je asi 10x silnější, než vazba Ts (3, 9).

BHP postihuje muže bez ohledu na rasu, podnebí, ekonomickou vyspělost, sexuální orientaci i způsob života (celibát vs. promiskuita). Histologické postižení je patrné už u 7 % pitvaných 30letých mužů, u mužů nad 70 let je tento nález obligatorní. Symptomatické onemocnění se objevuje po 4. decénii, kdy muži počínají trpět některými symptomy BHP, jejich záchyty v kombinaci je opět po 70 roce věku obvyklý. Extrémní varianty poruch mikce – retence moče, paradoxní ischurie spolu s led-

vinovým selháním, jsou poměrně vzácné, protože muži jsou dnes o BHP informováni a vyhledají pomoc u praktických lékařů, urologů, nebo u tary lékáren.

Etiologie benigní hyperplazie prostaty

Proč BHP vzniká není jasné. Prostata je hormonálně závislý orgán – stroma (hladká svalovina, vazivo) je bohaté na estrogenní receptory, oblast žláz na receptory androgenní. Vzájemná vyrovnanost androgenů – estrogenů je první předpoklad pro fyziologický rozvoj prostaty. Jakmile je rovnováha porušena je dán předpoklad pro vznik BHP. BHP se může rozvíjet proto, že je jednak ovlivněna apoptóza (fyziologická „programovaná“ smrt buněk) vlivem na telomerázy a jednak dostatečnou – embryologicky založenou – reziduální zásobou inaktivních (kmenových) buněk. Za nejmodernější je dnes považována teorie neinhibovaných růstových faktorů. Prostata re-

aguje na mikrotrauma neinhibovanou reakcí fibroblastických růstových faktorů za vzniků nodulů (hladká svalovina + vazivo) z počátku v tranzitorní zóně dle McNeala. BHP vzniká kombinací uvedených příčin. Jejich různorodost je důvodem komplikovaného – cíleného – farmakologického ovlivnění tzv. kauzální léčby. Dosud známá léčba je symptomatická (výjimkou je do určité míry inhibice 5-alfa reduktázy a ovlivnění aromatáz) (3, 5, 6, 7, 9).

Symptomy dolních močových cest

Příznaky dolních močových cest jsou poměrně uniformní reakcí na postižení močového měchýře, prostaty, močové trubice. Postihují muže i ženy a nejsou tedy odrazem onemocnění prostaty, ale reakcí močového měchýře na změny (infekce, striktura, nádory, BHP).

Jímací symptomy: symptomy jsou odvozeny od snížené schopnosti močového měchýře pojmout dostatečné množství moče při nízkém intravezikálním tlaku. Patří zde časté močení (polakisurie), noční močení (nykturie), přerušované močení s náhlým počátkem mikce (imperativní mikce, urgencye).

Evakuační symptomy: symptomy jsou odvozeny od snížení schopnosti močového měchýře vyprázdnit se volně a úplně (bez reziduální moče) a bez patologických vjemů. Patří zde retardace počátku mikce, nutnost tlačit, přerušovaná mikce, nutnost jít se domočit (pocit rezidua) (1, 2, 3, 5).

Morfologické a funkční změny dolních močových cest při subvezikální obstrukci

Benigní hyperplazie činí subvezikální obstrukci tím, že utlačuje prostatickou uretru (mechanická, anatomická komponenta) a elevuje dno močového měchýře, kde v místě útlaků dochází k progresivní změně adrenoceptorů (dynamická komponenta). Stěna močového měchýře hypertrofuje a po nějakou dobu tuto obstrukci kompenzuje. Postupně však narůstá objem postmikční rezidua, vzniká infekce, detruzor se přestavuje v pseudodivertikly a později divertikly, vzniká sekundární vezikoureterální reflux. Detruzor není schopen vyvíjet dostatečný tlak a dekompenzuje se (extrémní klinický obraz obstrukce je retence moče s paradoxní ischurií). Přeplnění měchýře (a jeho hypertrofie) vede ke vzniku relativní ischemie s rozpadem buněk detruzoru a uvolněním Ca^{2+} . Kalciové



iony aktivují řadu enzymů, které vedou ke vzniku volných kyslíkových radikálů, které tvoří lézi na neuromuskulárních ploténkách a rozvíjí obraz neuromuskulární léze. Bez zásahu se rozvíjí obraz atonie (staří urologové popisují „ochrnutí“) měchýře s retencí (4, 5, 6, 7, 9).

Nárůst myoadenomatозní komponenty prostaty vede k utlačení žláz a jejich vývodů v periférii žlázy za vzniku tzv. chirurgického pouzdra (hranice pro chirurgickou enukleaci).

Léčiva užívaná k terapii symptomů dolních močových cest na podkladě BHP

Dosud nebylo nalezeno léčivo, které by benigní hyperplazii prostaty vyléčilo. Léčba pouze odsune – na různě dlouhý čas – nutnost urologické intervence. Neznáme ani preventivní postupy, stejně jako kauzální léčbu. Přesto je v současné době na farmaceutickém trhu více než dvanáct generických látek a jejich kombinací, které se užívají v masivním měřítku k terapii benigní hyperplazie prostaty. Asi 20 % trhu tvoří fytopreparáty, 75 % inhibitory alfa-adrenergických receptorů (z nich 50 % tvoří moderní alfa-1-A-selektivní inhibitory) a 5 % jiná léčiva (zasahující do enterohepatálního cyklu cholesterolu a hormonálních hladin) (2). **Práce se nezabývá experimentálními léčivy, nebo léčivy s teoretickým účinkem, které se v klinické praxi neužívají.**

Fytopreparáty

Jde o rostlinné drogy, užívané v klinické praxi ve formě volně dostupných léčiv (potravinové doplňky), nebo jako hromadně vyráběné léčivé přípravky (HVLP) s přesně definovanou koncentrací účinné látky. Volně dostupná léčiva jsou vyráběna ve formě čajů, granulátů, ale i tablet. Dávka léčiva v čajích není přesně definována. V České republice se nejčastěji užívají čaje z vrbovky malokvěté a kopřivy dvoudomé. V posledních letech se uplatňuje i ve farmácii tradiční rostlina – trpasličí palma – *Serenoa repens*. Dávka pro die je 320 mg v jedné, nebo dvou dávkách (jde o identickou dávku, která je obsažena v HVLP). Ve frankofonních zemích je nejčastěji užívanou rostlinou drogou Slivoň africká – *Pygeum africanum*.

Serenoa repens – Prostanol® UNO, Prosta – Urgenin®, Capistan®

Pygeum africanum – Tadenan®

Výhodou fytopreparátů jsou mizivé nežádoucí účinky (někdy gastrointestinální pří-

znaky), výborná snášenlivost a tolerance. Nevýhodou je nejasně definovaná účinná látka (Wilt s izolovaným β – sitosterolem dosáhl zlepšení prostatického skóre cca o 4 body).

Fytopreparáty jsou lékem 1. volby u nemocných s lehkým a středním stupněm obtíží dle prostatického skóre a u nemocných, kde je ostatní léčba kontraindikována (8).

Inhibitory 5- α -reduktázy 2. typu

Enzym 5- α -reduktáza 2. typu je odpovědná za konverzi Ts na účinnější DHTs. Inhibicí konverze se dosahuje horší a méně stabilní vazby na androgenní receptor (ta je ještě modifikována přítomností like-peptidů, cholesterolu, prolaktinu atd.). Inhibice vede k atrofizaci Ts-dependentní struktury prostaty – žláz – a tím ke zmenšení o objemu prostaty. Poměr stroma vs. žlázy je 4:2–5:1 a tedy zmenšení žlázy není větší, než 20 % (obvykle 5–10 %).

Finasterid – Penester®, Proscar®

Dutasterid – Avodart®

Výhodou léčby jsou relativně nízké nežádoucí účinky, nevýhodou indukce erektilní dysfunkce a dlouhá doba nástupu účinku (cca 6 měsíců). Neexistuje způsob jak určit pacienta vhodného k této terapii. Tyto léky jsou proto v praxi po prvních 6 měsících kombinovány s alfa – inhibitory, byť je tento postup ekonomicky náročný. Z dlouhodobé kombinované terapie však nemocní objektivně neprofitují (pozitivní efekty léčiv se nesčítají, negativní ano) (6, 7).

Léčiva zasahující do enterohepatálního oběhu cholesterolu

Antiprotozoární antibiotikum bez antibi-otického efektu, ovlivněním enterohepatálního oběhu cholesterolu zasahuje do metabolismu steroidů – estrogenů i testosteronu.

Mepartricin – Iperetrofan®

Výhodou je poměrně dobrá efektivita u nemocných s chronickým zánětem prostaty, minimum nežádoucích účinků (někdy horší GIT tolerance), indikační skupina nemocných je identická s fytopreparáty (1).

Inhibitory alfa-adrenergických receptorů

Většina užívaných léčiv vychází z prazosinu (chinazoliny), který byl prvním léčivem, jehož efekt na dolní močové cesty publikoval

Caine již v 70. letech. Nevýhodou prazosinu byl významný pokles systémového krevního tlaku, což významně selektovalo jeho využití. První významnou molekulou byl doxazosin a následně terazosin – jejich efekt je 24 hodin. Nevýhodou je nutnost titrace dávky od 1–2 mg do maximální dávky 8 mg. Úpravou tablety GITS u doxazosinu nutnost titrace odpadla. Prvním „uroselektivním“ léčivem (bez významného vlivu na krevní tlak) byl alfuzosin, zatím poslední chinazolinový preparát. Za „prostato-selektivním“ je označován tamsulosin a jeho upravená tableta TOCAS. Vliv tamsulosinu na systémový krevní tlak je srovnatelný s placebo a jeho účinná dávka se pohybuje v desetinách mg (Evropská unie 0,4 mg, Spojené státy americké až 0,8 mg). Díky farmakologickým parametrům je TOCAS® neúčinnější u nemocných s nykturií, která je považována za nejvíce obtěžující symptom LUTS/BHP.

Doxazosin – Cardura®, Kamiren®, Zoxon®

Doxazosin GITS – Cardura® XL, Doxa® XL

Terazosin – Hytrin®, Kornam®

Alfuzosin – Xatral® SR

Tamsulosin – Omnic®, Tanyz®, Fokusin®

Tamsulosin OCAS (TOCAS) – Omnic TOCAS®

Obecně lze o inhibitorech alfa-adrenergického systému říci, že jsou **stejně účinné** a liší se pouze procentem nežádoucích účinků (bolesti hlavy, nauzea, vomitus, pokles krevního tlaku). Do jaké míry jsou možné nežádoucí účinky, především na kardiovaskulární systém, kontraindikací léčby konkrétním léčivem je na vlastní úvaze, vzdělanosti, ale také na trestně-právní odpovědnosti konkrétního urologa (2, 4, 5, 10).

Diskuze

Neměli bychom však zapomínat obecně platná pravidla:

1. nežádoucí účinky se vyskytují častěji a v klinicky závažnější formě u polymorbidních nemocných (polypragmázie)
2. u nemocných nad 65 let je nutno vzít do úvahy stav kardiovaskulárního systému a nemocného léčit s co největším omezením zásahu do regulace systémového krevního tlaku
3. alfa-inhibitory s klinicky významným vlivem na krevní tlak (jsou tedy registrovány jako léčiva pro hypertenzi a benigní hyperplazii prostaty) nejsou u hypertonika léky první volby
4. pokud alfa-lytika k terapii hypertenze (HTN) zvolíme, měla by být vždy podávána v kombinaci s jiným léčivem

5. hypertonik z léčby alfa-inhibitorem v monoterapii neprofituje a to bez ohledu na to, jak dobře močí.

Z tohoto důvodu se snažila řada farmakologů definovat alfa adrenergní systém ještě přesněji, než doposud. Od roku 1948 víme, že vegetativní systém má dva podsystemy, které stojí v antagonistickém postavení – sympatikus a parasympatikus. V 70. letech bylo prokázáno, že tyto systémy mají receptory s postavením 1–2 (alfa-1, alfa-2; beta-1, beta-2...), a že receptory jednotlivých vegetativních systémů (sympatikus, parasympatikus) mají své specifické transmittery. Práce Mitchela, Cofeyho a spol. z 90. let prokázala, že každý jednotlivý subtyp (alfa-1) má ještě řadu jiných subtypů (vazných míst), které byly dle citlivosti k prazosinu rozděleny na alfa-1-A, alfa-1-B a alfa-1-D (C bylo později shledáno identickým s A). Vazebné místo necitlivé k prazosinu, bylo označeno (L) – jako low(-er) – alfa-1-L. Poměr mezi vysoce citlivou skupinou (High – H) a rezistentní (tedy vlastní poměr účinnosti léčiva) byl dosud definován pouze u tamsulosinu (H: L 8–9/1–2) (9). U starých nemocných a pacientů s onemocněním srdce je metodou volby alfuzosin, tamsulosin a TOCAS, přičemž farmakologicky (s ohledem na farmakodynamiku a farmakokinetiku léčiva) je z uvedených léčiv v současné době lékem první volby tamsulosin – TOCAS.

U mladých normotoniků, nebo nemocných s kombinovanou léčbou hypertenze (rezistentní formou HTN) není zvláštní opatření ve volbě alfa-inhibitoru potřeba a je možno zvolit razantnější terapii (doxazosin, terazosin).

O roli fytopreparátů v terapii BHP se stále diskutuje. Jde o oblíbené léky, neboť jsou

dostupné i bez vyšetření urologem, mají nepochybný vliv u onemocnění lehkého až středního stupně (kde předpokládáný placebo efekt se pohybuje až do 30%) a mají mizivé nežádoucí účinky. Byly publikovány multicentrické studie, které prokázaly nejen efektivitu fytotherapie, ale dokonce v ročním srovnání nebyl statistický rozdíl mezi nemocnými na terapii alfa-inhibitory. Fytopreparáty není nutné zatracovat, byť nevíme, proč zrovna ony jsou účinné (kombinovaný efekt).

Závěr

Skepe – především starších urologů – ve farmakologické možnosti ovlivnění LUTS/BHP je snad nyní, na prahu 21. století pouze vzpomínkou. Bonmot docenta Radko Petříka, že (volně řečeno) „...je farmakoterapie drahou overturou před prostatektomií...“ se dodnes na setkáních urologů s úsměvem cituje nad čísly,

kteří dokladují pokles invazí na prostatě (jistě posun do vyšších věkových skupin) a masivní trend v nárůstu preskribce farmak. Pacient, který nemá kontraindikaci farmakoterapie, by měl mít možnost jí podstoupit. Minimálně by měl svobodně volit mezi rizikem léčiva a jiné terapie. Zarážející je trend nárůstu nemocných vhodných k farmakoterapii. S každým novým léčivem ubude stávajícím léčivům jen málo procent nemocných, ale urologové najdou v populaci další a další „nemocné vhodné k farmakoterapii“. Zda je to morbiditou populace, nejasnými indikačními pravidly, „měkkými“ doporučeními postupy, marketingem firem či vítězstvím volného trhu mi nepřísluší soudit.

MUDr. Zbyněk Veselský, Ph.D.

Urocentrum Praha, s. r. o.
Karlovo náměstí 3, 120 00 Praha 2
Zbynek.Veselsky@seznam.cz

Literatura

1. Denis L, Pagano F, Nonis A, Robertson C, Romano P, Boyle P. Double – blind, placebo controlled trial to assess the efficacy and tolerability of meretricin in the treatment of BPH. *Prostate* 1998; 37(4): 246–252.
2. Disantostefano RL, Biddle AK, Lavelle JP. The long – term cost effectiveness of treatments for benign prostatic hyperplasia. *Pharmacoeconomics* 2006; 24 (2): 171–191.
3. Fitzpatrick JM. The natural history of benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.* 2006; 97, Suppl 2: 3–6.
4. Hernandez C, Duran R, Jara J, Castano I, Moralejo M. Controlled-release doxazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2005; 8(4): 375–380.
5. Kaplan SA, McConnell JD, Roehrborn CG, Meehan AG, Lee MW, Noble WR, Kusek JW, Nyberg LM jr. Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group.: Combination therapy with doxazosin and finasteride for benign prostatic hyperplasia in patients with lower urinary tract symptoms and a baseline total prostate volume of 25 ml or greater. *J Urol* 2006; 175(1): 217–220 (discussion item, s. 220–221).
6. Klotz LH. Androgen replacement and/or 5 alpha reductase inhibitors in aging men. *Can J Urol* 2006; 13, Suppl 1: 44–45.
7. Tarter TH, Vaughan ED Jr. Inhibitors of 5 alpha-reductase in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Curr Pharm Des* 2006; 12 (7): 775–783.
8. Veselský Z. Pygeum africanum v kauzální terapii benigní hyperplazie prostaty. *JAMA-CS* 2000; 8(4): 326.
9. Veselský Z. Selektivita alfa-adrenergních receptorů v urologii. *Remedia – Forum medicinae* 2001; 3(4): 67–68.
10. Wilt TJ, Mac Donald R, Rutks I. Tamsulosin for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* (1) 2003: CD002081.

