

BENIGNÍ HYPERPLÁZIE PROSTATY A TERAPIE ALFABLOKÁTORY

doc. MUDr. Miroslav Hanuš, CSc.

Urocentrum Praha

Hyperplázie prostaty (BPH – nezhoubné zvětšení žlázy) je typickým onemocněním probíhajícím v závislosti na věku. Histologické změny lze prokázat od 40 let výše, většinou však mnohem dříve. Nejsou ale provázeny žádnou symptomatologií. U mužů od 50 let věku se s příznaky obstrukce mikce změněnou prostatou setkáváme častěji a histologicky je hyperplázie prokazatelná prakticky vždy. Asi polovina mužů nad 60 let má již výrazné mikční obtíže, z nich opět asi polovina s nimi přichází k lékaři. U těchto pacientů je obvykle zapotřebí, po diagnostickém upřesnění, zavést některou z léčebných modalit. Článek pojednává o nejčastější farmakoterapii BPH použitím alfablokátorů.

Klíčová slova: BPH, farmakoterapie, alfablokátory.

BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA (BPH) AND THERAPY WITH ALFA-BLOCKERS

Hyperplasia of the prostate (benign enlargement of the gland) is a common disease and its clinical course depends on the age. Histological changes can be detected in men from the age of 40 and above, but sometimes even earlier. These changes are not usually accompanied by any symptoms. In men in their fifties, signs of obstruction of micturition, due to a changed prostatic gland, are easily found and hyperplasia is present in virtually all the histologic specimens. About half of the men over 60 years of age suffer from difficulties in micturition, and half of those affected seek medical advice. After proper diagnostic evaluation, these patients may then be suitable candidates for initiation into one of the treatment modalities. In BPH management the most common pharmacotherapy used is the use of alfa-blockers and the reason for this is outlined in this article.

Key words: BPH, pharmacotherapy, alfa-blockers.

Úvod

BPH je onemocněním s vysokou incidencí v seniorském věku, spojené s relativně častou, pravidelně se opakující návštěvou urologa. V roce 1990 v USA bylo provedeno 1,2 milionu kontrol pro diagnózu N 40 a operováno téměř 400 000 pacientů transuretrální prostatektomií. Pozdější léta jsou ve znamení pozvolného odklonu od chirurgické léčby směrem k medikamentózní. Tento posun nastal nejprve ve prospěch preskripce blokátoru 5- α reduktázy (finasterid), později se významně uplatnila léčba α -blokátory. V současné době se zdá situace spíše stabilizovaná a medikamentózní léčba si vydobyla pevné místo, které má v různých zemích různé spektrum (graf 1) (9).

Léčba α -blokátory zaujímá největší část medikamentózní terapie BPH, následují blokátory 5 α -reduktázy nebo přírodní produkty (fytopreparáty) a uzavírají ostatní přípravky. Na farmakoterapii BPH (LUTS – Lower Urinary Tract Symptoms) u nás je ročně vydávána částka přes 250 000 milionů Kč.

Etiopatogeneza a fyziologie

Přesná etiologie onemocnění není známa, významnými faktory jsou věk a funkční testes. Primárními stimuly jsou změny hladin androgenů (DHT) a zvýšená koncentrace 5- α reduktázy, existuje však více teorií.

Molekulární základ změn je objasněn pouze částečně, důležitou roli hrají růstové faktory, a to jednak jako mediátory účinku androgenů a dále svým podílem na udržování vyváženého poměru epiteliální a stromatální složky. Růstové faktory jsou i součástí parakrinních a autokrinních dějů. Mnohé z probíhajících změn jsou podobné u BPH a karcinomu.

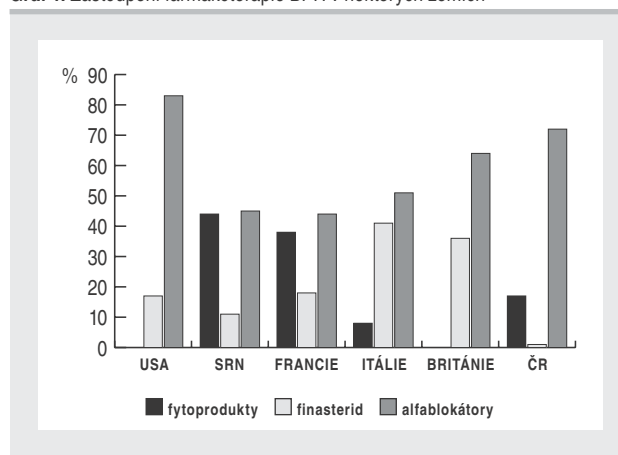
Histologicky je u symptomatické BPH prokazován vyšší poměr stromatu ke složce epiteliální v rozmezí 21,6–40 % a 60–70 %, resp. (11). BPH, někdy též nazývanou adenofi-

bromyomatózní hyperplázii, podmiňuje proliferace epiteliální a fibromuskulární tkáně, a to v přechodné zóně a peri-uretrální oblasti.

Obstrukci prostatické uretry tvoří dvě komponenty: statická, vyvolaná objemem tkáně a dynamická, daná tonusem hladkých svalových vláken žlázy. Zmíněná převaha fibromuskulární složky u BPH se přímo odráží na uzavíracím tlaku prostatické uretry.

Prostata má dvoji inervaci: adrenergní a cholinergní, z nichž prvá má určující vliv na tonus svalových vláken. Sympatická inervace prostaty (adrenergní) vytváří neurovaskulární svazky a spolu s vlákny cholinergními penetruje kapsulou a inervuje vlákna hladké svaloviny prostatického stromatu. Adrenergní receptory jsou ve stěně a hrdle močového měchýře, v prostatě a uretře zastoupeny nerovnoměrně. Jejich maximum je prokazováno ve stromatu žlázy. Ovlivnění sympatické inervace (blokáda přenosu) je podstatou léčby symptomatické BPH α -blokátory. Přítomnost α -adrenoreceptorů není ohraničená pouze na dolní močové cesty, je doložena i v hlad-

Graf 1. Zastoupení farmakoterapie BPH v některých zemích



kém svalstvu jiných orgánových systémů. Tato skutečnost podmiňuje vedlejší nežádoucí účinky při léčbě BPH α -blokátory.

Symptomatologie

Mikční obtíže charakterizují symptomy obstrukční (mechanické, mikční) vyvolané zvětšeným objemem hyperplastické tkáně a symptomy dynamické (funkční, iritační, plnicí), za které je odpovědná kontrakce zmnožených svalových vláken v prostatě (ale i hrdle močového měchýře). Jde o typickou symptomatologii širší anatomické a fyziologické provenience, postihující celé dolní močové cesty. Proto bývá používáno diagnostické označení obtíží LUTS.

Jednotlivé příznaky se často překrývají, ze zkušenosti víme, že např. obstrukční příznaky nemusí být spojeny s objektivně prokazatelnou obstrukcí. Z těchto důvodů termíny obstrukční a iritační mohou nahradit pojmy impaired voiding nebo impaired storage, tedy porucha mikční nebo plnicí funkce (1). Klasické iritační příznaky frekvence, nykturie, urgencye až urgentní inkontinence jsou projevem detruzorové instability. Detruzorová instabilita odráží snížený práh dráždivosti mikčního reflexu a může též být důsledkem okultních neuropatií, jako roztroušené sklerózy, Parkinsonovy choroby apod. Nestabilní detruzor nacházíme i bez přítomnosti obstrukce, je diagnostikován také u žen, zvláště ve vyšších věkových skupinách.

Po chirurgickém odstranění překážky odtoku moče bývá příznivě ovlivněna detruzorová instabilita asi ve 30 %. Velký objem prostaty může navozovat senzorické vjemy urgencye a pocity inkompletní evakuace (5, 10).

Diagnostika

Odlišení jednotlivých složek poruchy mikce je důležité pro indikaci léčby. Vedle fyzikálního vyšetření (především per rectum), ultrasonografie a urodynamického vyšetření, je podstatný popis subjektivních potíží pacientem. Problémem všech diagnostických metod je úroveň jejich objektivity. Objektizaci subjektivních příznaků se snaží řešit různá symptomová skóre, z nichž je nejvíce používáno IPSS (International Prostatic Symptom Score). Toto hodnocení považujeme za validní, je-li prováděno za standardních podmínek. Urodynamická vyšetření, od prosté uroflowmetrie po synchronní pressure-flow (průtoko-manometrické – PQ) studie se simultánním fluoroskopickým videozáznamem, mají stále dosti nízkou reproduktibilitu a nejsou z hlediska přínosu zcela jednoznačně hodnocena. PQ studie mají ale nezastupitelný význam v diferenciální diagnostice neuropatií postihující též močové cesty.

Indikace léčby

Léčebná praxe ve značné míře nereflextuje prezentované výsledky základního a aplikovaného výzkumu. Množství vědecky náležitě provedených studií i závěry panelů renomovaných expertů ovlivňují výběr terapie BPH (i LUTS) jen částečně. Léčba založená na externích vědeckých důkazech je významně korigována osobní zkušeností, vlast-

ní interpretací diagnostických vyšetření, intuicí, důvěrou v osvědčené algoritmy i tradici. Někdy hovoříme o vnitřních důkazech a výsledkem zvážení těchto faktorů je pak volba léčebné modalit. Jinak řečeno, vědecké poznatky se plně neodrážejí v praktické medicíně.

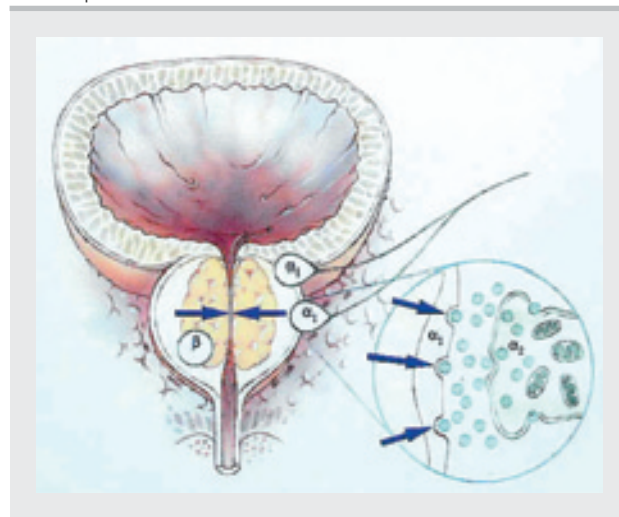
V hierarchii nechirurgických léčebných postupů u BPH je α -adrenegní blokace viditelně preferována, i když regionální rozdíly existují. Důvodem je především pro pacienta téměř hmatatelný efekt, nastupující již po několika dávkách. Také příznivější poměr mezi terapeutickými a vedlejšími účinky ovlivňuje volbu. Existují studie dokazující pozitivní ovlivnění výskytu retencí při časně farmakoterapii ve srovnání s pouhým sledováním (PLESS 1998).

Farmakoterapie (experimentální podklad)

Farmakoterapie α -blokátory je založena na pionýrských objevech M. Caina, který v polovině 70. let publikoval své studie prokazující snížení uretrální rezistence blokadou prostatických α -1 receptorů neselektivním fenoxymizinem (2, 3). Lepor a Shapiro pak prokázali selektivními α -1 blokátory primární vliv α -1 receptorů na tonus hladké svaloviny prostaty (8, 12).

V posledních letech řada prací dokládá heterogenitu α -1 receptorů. Způsob studia a průkazu adrenerních receptorů farmakologicky na nativních preparátech či na klonovaných molekulách vedl k objevu nejméně třech podtypů. Podtypy objevené na nativních preparátech metodou vazby radioligand byly označovány za číslíci velkým písmenem, podtypy potvrzené klonováním nesly označení malými písmeny. Receptor α -1A vykazoval velkou afinitu ke všem používaným α -1A blokátorům, zatímco receptor α -1B tuto afinitu postrádal. Další vyklonované molekuly α -1a a α -1d se odlišovaly vlastnostmi od molekul α -1A a byly proto označeny α -1D (α -1a/d). Bylo zjištěno, že některé molekuly α -1A nevykazují vysokou afinitu k prazosinu a bylo pro ně zvoleno označení α -1L. Později však byla vyslovena domněnka, že může jít pouze o jiný farmakologický stav identické molekuly (6). Zna-

Obrázek 1. Sympatická inervace lidské prostaty s lokalizací α 1, α 2 a β adrenoceptorů



Tabulka 1. Molekulární a farmakologické vlastnosti podtypů α -1 adrenoceptorů

Vlastnosti	1A(α -1c)	1B(α -1b)	1D(α -1a/d)
struktura	humánní bovinní krysa	humánní křeček krysa	humánní krysa
lokalizace na lidském chromozomu	C8	C5	C20
distribuce mRNA	játra, srdce, lidská prostata, vas deferens (krysa)	aorta, slezina, lidské plíce, ledvina	aorta, lidská prostata, vas deferens (krysa)
nativní preparáty	kontrakce vas deferens (krysa), kontrakce lidská prostata	kontrakce slezina (krysa)	kontrakce aorta (krysa)

ky odlišující podtypy, i ve smyslu použité techniky (velká a malá písmena), měly za následek určitou nejednotnost v klasifikaci. Současnou nomenklaturu, která dovoluje rozlišení mezi klonovanými a nativními molekulami podtypů, předkládáme v tabulce 1 (7, upraveno).

α -1 adrenoreceptory lze prokázat v hladkých svalových vláknech tkání mnoha orgánových systémů, především v kardiovaskulárním.

Látky s α -1 antagonistickým efektem, vedle snížení intrauretrálního prostatického tlaku, navozují z urologického hlediska některé nežádoucí účinky, poněkud ve snižování ortostatického krevního tlaku. Kompozice molekuly selektivního α -blokátoru s afinitou k podtypu α -1A (α -1c) může naopak vykazovat výrazný efekt na svalovinu prostaty s potlačením kardiovaskulárního nežádoucího efektu. Je třeba však mít na paměti, že většina studií byla prováděna v experimentu nebo na humánních preparátech in vivo a na nativních i klonovaných molekulách. Dále, že neexistují tkáně selektivně osazené jedním typem či dokonce subtypem adrenoceptoru, což v klinickém použití hraje významnou roli. Klinické studie i empirické zkušenosti na rozsáhlých skupinách populace léčené konzervativně s diagnózou BPH mohou tedy poskytovat odlišné výsledky ve srovnání s experimentem.

Farmakoterapie adrenergními antagonisty (α -blokátor)

V současné době jsou na českém trhu prazosin, doxazosin, terazosin, alfuzosin a tamsulosin. Některá i jako generika, jiná pouze jako originální molekuly. Doxazosin, terazosin a prazosin jsou dle údajů výrobců určeny k léčbě obtížné mikce i k léčbě hypertenze. Podle dané diagnózy je doporučováno dávkování. Alfuzosin a tamsulosin výrobci deklarují pouze k léčbě mikčních obtíží. Některé léky (doxazosin, terazosin a tamsulosin) jsou vyráběny také ve formě pomalu uvolňující účinnou látku, umožňující aplikaci jednou denně. Toto dávkovací schéma dnes převažuje.

Léky užívané též jako antihypertenziva mohou především na počátku léčby navodit ortostatickou hypotenzi s vážnými důsledky. Proto bývá doporučována titrace (postupné zvyšování dávky). Je třeba pacienta upozornit na možnou sníženou reaktivitu (např. řidiči, výškové práce, obsluhy náročných aparatur, letový provoz aj.), dále na interakci s ostatními léky, které pacient bere, zvláště na mož-

nou potenciaci účinků. Podobný efekt může nastat při přechodu na jiné (vyšší) dávkovací schéma. α -blokátor cíleně doporučené k léčbě mikčních obtíží mají výskyt nežádoucích účinků zřetelně nižší.

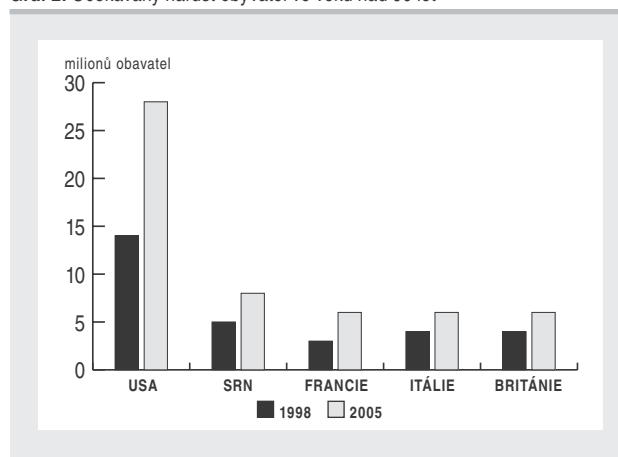
U jednotlivých přípravků se vedle ortostatické hypotenze s jejími průvodními příznaky ojediněle setkáváme s retrográdní ejakulací, erektilními poruchami, zcela výjimečně s gastrointestinálními obtížemi i lehkými alergickými projevy. Při průchodu hematoencefalickou bariérou se objevují přímé projevy účinků na centrálním nervovém systému (CNS) (hučení v hlavě, ospalost, netečnost).

Poměr mezi nežádoucími účinky (hlavně kardiovaskulárními a CNS) a žádoucími účinky na močovou obstrukci vedl k vytvoření pojmu klinická uroselektivita. Distribuce receptorů a d v prostatě, hrdle a bázi močového měchýře dovoluje významně cílenější ovlivnění mikčních symptomů s minimem nežádoucích vedlejších účinků. Pojem uroselektivita je nyní nahrazován přesnějším označením selektivita tkáňová či receptorová. Tamsulosin je v tomto kontextu pokládán za jeden z neúčinnějších. Zde však byla také popsána i retrográdní ejakulace, což potvrzuje mohutný lokální relaxační účinek (4). Obecně je efekt léčby dokládán zlepšením urodynamických parametrů a snížením bodového skóre IPSS. Lze připomenout, že byly studovány možnosti kombinací léčby (α -blokátor + blokátor 5 α -reduktázy, α -blokátor + fytofarmaka, avšak tyto kombinace neprokázaly lepší terapeutický účinek než monoterapie α -1 blokátor).

Preferenci jednotlivých léků ovlivňují nejen faktory uvedené v odstavci indikace léčby, ale též přání pacienta, již existující farmakoterapie pro jiné diagnózy, možná i cena preparátu a výše jeho úhrady zdravotními pojišťovnami a i další skutečnosti.

Závěr

Objev selektivních α -adrenergických antagonistů (blokátorů) znamenal významný přínos v medikamentózní léčbě LUTS způsobených BPH. Celosvětově prováděné studie došly k závěru, že selektivní α -1 blokátor, zvláště pak receptorově selektivní, hraje významnou úlohu při výběru první léčby této diagnózy. Toto postavení je dáno přede-

Graf 2. Očekávaný nárůst obyvatel ve věku nad 60 let

vším rychlým ústupem subjektivních obtíží a dobrou tolerancí. Do budoucna bychom přivítali uroselektivitu s detailnějším cíleným léčebným efektem, neboť epidemiologické studie prokazují výrazný nárůst ročníků populace nad 60 let v budoucích 20 letech (graf 2) (9) a lze očekávat nárůst léčených pacientů s polymorbiditou. Další studie jsou zaměřeny na účinky dlouhodobé terapie.

Farmakologický výzkum by mohl poskytnout ještě selektivnější přípravky, dovolující širší využití např. u erek-

tilních dysfunkcí, jako jistá prevence močové retence, uplatnění pozitivního vlivu na metabolismus lipidů a další. Také zůstávají velké možnosti v léčbě mikčních obtíží u žen.

Z pohledů nákladů na léčbu je třeba si uvědomit, že α -1 blokátory umožňují zvýšený životní komfort a že jejich využití a dosažitelnost pacientem zásadně ovlivní i cenová politika výrobců. Jistou variantu by snad ještě nabízela intermitentní léčba.

Literatura

1. Arnold, E. P. (1996): Flow rate and post-voidal issues in Kirby R, McConnell J D, Fitzpatrick J M, Roehrborn C G, P. Boyle Textbook of Benign Prostatic Hyperplasia, ISIS, Oxford, 566 pp.
2. Caine, M., Raz, S., Ziegler, M. (1975): Adrenergic a cholinergic receptors in the human prostatic capsule and bladder neck. Br. J. Urol., 47: 193–202.
3. Caine, M. (1986): The present role of alpha adrenergic blockers in the treatment of benign prostatic hyperplasia. J. Urol., 136: 1–4.
4. Debruyne, F. M. J., van der Poel, H. G. (1999): Clinical experience in Europe with uroselective α -antagonist. Eur. Urol., 36 (suppl. 1): 54–58. 9. (1999) Lower urinary tract symptoms. Proceedings of an Expert Meeting, London, 14 December, 21 pp.
5. Dorflinger, T., Bruskewitz, R. C., Jensen, K. M. E. et al. (1986): Predictive value of low maximum flow rate in benign prostatic hyperplasia. Urology, 27: 569–573.
6. Ford, A. P. D. W., Daniels, D. V., Chang, D. J. et al. (1997): Pharmacological pleiotropism of the human recombinant α 1A-adrenoceptor: implications for α -adrenoceptor classification, B. J. Pharm., 121: 1127–1135.
7. Kenny, B. A., Naylor, A. M., Wyllie, M. G.: Prostatic adrenoceptors in Kirby, R., McConnell, J. D., Fitzpatrick, J. M., Roehrborn, C. G., Boyle, P. (1996): Textbook of Benign Prostatic Hyperplasia, ISIS, Oxford, 566 pp.
8. Lepor, H., Shapiro, E. (1984): Characterisation of alpha1 adrenergic receptors in human benign prostatic hyperplasia. J. Urol., 132: 1226–1229.
10. Rosier, P. F. W. M., Rollema, H. J., van der Beek, C., Janknegt, R. A. (1992): Diagnosis of „prostatism“ relation between symptoms and urodynamic evaluation of obstruction and bladder function. Neurorol. Urodyn., 11: 399–400.
11. Shapiro, E., Becich, M. J., Hartanto, V. et al. (1992): The relative proportion of stromal and epithelial hyperplasia is related to the development of symptomatic benign prostatic hyperplasia. J. Urol., 147: 1293–1297.
12. Shapiro, E., Lepor, H. (1986): Alpha 2 adrenergic receptors in hyperplastic human prostate: identification and characterization using 3H /rauwolscine. J. Urol., 135: 1038–1043.

MANUÁL INFEKČNÍCH NEMOCÍ