

SOUČASNÉ TRENDY V LÉČBĚ BENIGNÍ HYPERPLAZIE PROSTATY

MUDr. Libor Zámečník¹, MUDr. Květoslav Novák¹, prof. MUDr. Jan Dvořáček, DrSc.^{1,2}

¹Urologická klinika, VFN a 1. LF UK, Praha

²Katedra urologie, IPVZ Praha

Benigní hyperplazie prostaty (BHP) je nejčastějším benigním nádorem u mužů ve vyšším věku. Je charakterizována zvětšením prostaty, které má svými důsledky mnohdy výrazný vliv na kvalitu pacientova života. V posledních patnácti letech zaznamenala léčba tohoto onemocnění prudký rozvoj, a to v celém spektru léčebných modalit – od pouhého sledování až po otevřenou prostatektomii. Autoři shrnují současné možnosti moderní léčby benigní hyperplazie prostaty, jak medikamentózní, tak minimálně invazivní a zaměřují se také na hodnocení těchto metod v rámci přijatých doporučených postupů.

Klíčová slova: benigní hyperplazie prostaty, medikamentózní terapie, minimálně invazivní terapie.

CURRENT TRENDS IN THE TREATMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA.

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is the most common benign tumour in older men. It is characterised with an enlargement of prostate, which consequences frequently have significant impact on patient's life quality. Therapy of this disease has recognised a tremendous progress during the last fifteen years moreover within the whole spectrum of treatment modalities – beginning from a watchful waiting and ending with an open prostatectomy. Authors summarise current possibilities of modern therapy of benign prostatic hyperplasia either a pharmacological or a minimally invasive and focus on the evaluation of these methods within accepted guidelines.

Key words: benign prostatic hyperplasia, pharmacological therapy, minimally invasive therapy.

Úvod

Benigní hyperplazie prostaty (BHP) je nejčastějším benigním nádorem u mužů ve vyšším věku. Je charakterizována zvětšením prostaty, které má svými důsledky mnohdy výrazný vliv na kvalitu pacientova života. Klinicky se BHP manifestuje LUTS (lower urinary tract symptoms), zhoršeným vyprazdňováním měchýře, močovou retencí, nestabilitou deturzor, infekcemi dolních močových cest, hematurií či dokonce renální insuficiencí. Prevalence histologicky identifikovatelné BHP u šedesátiletého muže je více než 50% a více než 90% u muže staršího 85 let. Různé tíži symptomů odpovídá velké množství léčebných možností, které se rozvíjejí zvláště v posledních 15 letech. Převážná část pacientů s BHP nemá výraznější komplikace, které by byly absolutní indikací k operaci (viz níže), a proto je léčba volena na základě jiných faktorů: věk, komorbidita, kvalita života, sexuální život a zdraví, riziko progresu onemocnění, pacientovy preference a ekonomické možnosti.

Medikamentózní léčba BHP

V literatuře jsou uznávány pouze dvě základní teorie působení medikamentózní léčby BHP: suprese androgenní stimulace prostatického růstu a inhibice sympatického tonu prostaty a hrdla močového měchýře.

Alfa-adrenergní antagonisté (α-blokátory)

Výzkum buněčných změn, způsobujících BHP ukázal, že zvětšení prostaty je dáno

stromální proliferací, která vede k subvezikální obstrukci dvěma rozdílnými cestami: statickou obstrukcí zvětšeným množstvím tkáně a dále dynamickou obstrukcí, tedy kontrakcí hrdla měchýře, prostatickým fibromuskulárním stromatem a kapsulou. Čtyřicet procent subvezikálních obstrukcí je ovlivnitelných alfa1-blokátory. Téměř zapomenuta jsou léčiva jako fenoxibenzamin a prazosin s výraznými vedlejšími účinky (hypotenze, synkopy). Novou kvalitou do tohoto způsobu léčby vnesl afluozosin. Další v řadě dobře působících a v současné době neužívanějších jsou: terazosin, doxazosin a tamsulosin. I přes snahu o minimalizaci vedlejších účinků se při léčbě mohou objevit bolesti hlavy, hypotenze, synkopy, periferní otoky, závratě a retrográdní ejakulace. Tyto účinky jsou dány periferním a také centrálním působením, i když se mnohé z léčiv honosí přívlastkem uroselektivní. Podrobné pojednání o selektivitě vůči jednotlivým receptorům v dolních močových cestách přesahuje rámec tohoto sdělení. Nejvýhodnějšími formami těchto preparátů se jeví „long-acting“ medikamenty, které umožňují pacientům užívat léky na BHP 1x denně s dobrým terapeutickým efektem.

Hormonální terapie

Hormonální ovlivnění BHP vychází z předpokladu, že ke vzniku tohoto onemocnění je třeba fungujících varlat a určitého věku. Tlumivý efekt kastrace na vznik a vývoj BHP je

znám dlouhá desetiletí. Nejvýznamnějším ze skupiny preparátů ovlivňujících enzym 5α-reduktázu (enzym měnící testosteron na dihydrotestosteron) je finasterid. Je známa celá řada studií, která ukazuje, že právě tento lék, jako jediný, významně redukuje pravděpodobnost retence moči a nepříznivého vývoje onemocnění, zvláště u objemných prostat. Nevýhodou naopak je snížení hodnoty PSA, poruchy erekce a ejakulace a snížení libida, což jsou ale obtíže reverzibilní. Duálním účinkem – působí na 1. a také na 2. typ 5α-reduktázy – je nyní znám dutasterid.

Kombinovaná terapie

Zahrnuje v mnoha studiích (PREDICT, SMART-1, MTOPS) diskutovanou situaci, kdy je pacient s BHP léčen kombinací alfa1-blokátora a také inhibitoru 5α-reduktázy. Je jí možno snížit klinickou progresi tohoto onemocnění.

Chirurgická léčba BHP

Transuretrální resekce prostaty (TURP) je i nadále neužívanější metodou k odstranění hyperplastické tkáně prostaty. Pro dobré výsledky chirurgické terapie BHP je nutné zhodnocení příznaků subvezikální obstrukce, věku, komorbidit a rizika plánovaného výkonu. Doporučené postupy pro chirurgické řešení BHP se shodují na těchto jasných indikacích:

- opakovaná retence moči
- opakované infekce močových cest
- recidivující hematurie refrakterní na léčbu (finasterid)

- renální insuficience
- cystolitíáza.

Zvyšující se postmiktční reziduum samo o sobě není absolutní indikací, vzhledem k vysoké variabilitě a také k tomu, že není dosud stanovena horní hranice normy. Rutinně také není nutno provádět před operací uretrocystoskopii či dokonce uretrocystografii. Naopak v diferenciální diagnóze při LUTS je vhodné provedení tlakově-průtokové studie (PQ studie). Tímto způsobem je např. možné odlišení neúspěchu plánované operace při neurogeních příčinách LUTS. Yang a kol. v roce 2001 popsali indikace preferující provedení incize prostaty (TUIP) před TURP: „malé“ prostaty – <20–30 ml, bez přítomnosti středního laloku. TURP je indikována až do velikosti prostaty okolo 80–100 ml (g). Operace by měla proběhnout do 60 minut, vzhledem k možným per- a postoperačním komplikacím, které korelují s velikostí prostaty a také délkou výkonu. Když prostata dosahuje velikosti >80–100 ml (g), v měchýři je velká cystolitíáza nebo je-li potřeba resekce divertiklu měchýře, je indikována otevřená operace.

Transuretrální incize prostaty (TUIP)

Jednoduchá a bezpečná metoda, při které je elektrickým nožem provedena hluboká

incize (či více) od hrdla měchýře do úrovně verumontana. Musí být dostatečně hluboké. Správně provedené incize jsou ty, kdy se v místě incize objeví tuková tkáň. Existují různé varianty této metody (na čísle 6, či dvě na čísle 5 a 7).

Transuretrální resekce prostaty (TURP)

Nejčastější operační výkon pro BHP. Byly popsány nejrůznější techniky, které všechny mají za cíl odstranění hyperplasticky změněné tkáně prostaty. Operační postupy jsou vesměs dobře známy a není třeba je popisovat. Důležitá je dostatečná a dobře fungující drenáž, včetně pooperační laváže močového měchýře.

Suprapubická prostatektomie

Metodu, při které je prostata enukleována extraperitoneálně incidovanou přední stěnou měchýře, zpopularizoval již v roce 1900 Peter Freyer. Je ideálním operačním postupem tam, kde je objemný střední lalok, symptomatický divertikl měchýře a velká cystolitíáza.

Retropubická prostatektomie

Enukleace hyperplastické tkáně prostaty incidovanou přední stěnou prostatické kapsuly.

Byla popsána Terrence Millinem v roce 1945. Výhodami tohoto postupu je: dobrá vizualizace prostaty během enukleace, precizní transsekce distální části uretry (prevence močové inkontinence po operaci), minimální trauma měchýře a možnost dobré hemostázy přímo v lůžku.

Minimálně invazivní léčba BHP

Přes čtyřicet let byla transuretrální resekce prostaty (a i nadále zůstává) „zlatým standardem“ v operační léčbě BHP, ale v posledních patnácti letech byla mnohdy vystřídána jak účinnou medikamentózní léčbou, tak minimálně invazivními metodami léčby LUTS. Svou roli v rozhodování jistě hraje i fakt, že absolutní indikace k operaci prostaty je přítomna jen u 20–30% nemocných. V následujícím přehledu miniinvazivních metod léčby (MLM) se zaměříme na princip jednotlivých metod, techniku provedení, výsledky klinických studií (RCT – randomised clinical trials), dlouhodobé sledování a doporučení – BHP guidelines Evropské urologické společnosti (EAU) a Americké urologické společnosti (AUA).

Terapie založená na působení vysokých teplot

Využívá vysokých teplot ke vzniku koagulační nekrózy ve tkáni prostaty. Metody

využívající teplotu pod 45 °C se nazývají hypertermií a metody, které využívají teplotu nad 45 °C termoterapií (nízkofrekvenční termoterapie: 45–60 °C, vysokofrekvenční termoterapie: > 60 °C).

Transuretrální a transrektální hypertermie

Mikrovlnným generátorem je vyráběná teplota menší než 45 °C, která je aplikována transrektálně či transuretrálně. Hypertermie přechodně snižuje některé symptomy LUTS, v RCT nebyl prokázán pozitivní efekt. Údaje o dlouhodobém sledování nejsou známy. Tato metoda je již opouštěna, je považována za obsolentní a není doporučena ani EAU ani AUA.

High-intensity focused ultrasound (HIFU)

Ultrazvukový paprsek o vysoké intenzitě je fokusován do tkáně prostaty. Terapeutické teploty jsou 80–200 °C a vedou bezprostředně ke koagulační nekróze ve tkáni prostaty. Sonda je zavedena rektálně. Tato metoda vyžaduje svodnou či celkovou anestezii, lze užít však i intravenózní sedaci. RCT data nejsou k dispozici. V dlouhodobém sledování popsali Madersbacher a kol. v roce 2000 sledování 80 pacientů po dobu 41 měsíce. Q_{max} se významně zvýšilo, avšak v průběhu čtyř let 44 % podstoupilo TURP. EAU i AUA doporučuje HIFU jako léčebnou metodu vhodnou zatím pro výzkum.

Water-induced thermotherapy (WIT)

Je prováděna v lokální anestezii. V dlouhodobém sledování uvádí Muschter a kol. 125 pacientů. Větší a další skupiny pacientů nejsou k dispozici. RCT data nejsou k dispozici. EAU i AUA doporučuje WIT jako léčebnou metodu vhodnou zatím pro výzkum.

Transurethral needle ablation (TUNA)

Koagulační nekróza vzniká transformací radiofrekvenční energie na energii tepelnou. Aplikuje se pomocí dvou jehel přímo do tkáně prostaty, nedochází k poškození sliznice uretry. Retrakce z jizvení vede ke zmenšení míry obstrukce. Je to metoda prováděná v lokální, i. v. anestezii nebo v periprostatickém bloku. Během čtyř minut je dosaženo teploty 50–80 °C. Ablace je dosaženo při teplotě 80–100 °C. RCT: Bruskewitz a kol. uvádějí po 12 měsících srovnatelné zlepšení symptomů u TUNA a TURP. V dlouhodobém sledování uvádí Zlotta, že 23 % pacientů vyžadovalo po 63 měsících TURP. AUA považuje TUNA za efektivní metodu ke zlepšení subjektivních symptomů, EAU nedoporučuje TUNA jako metodu volby k léčbě BHP.

Transurethral microwave thermotherapy (TUMT)

Cílem je vznik koagulační nekrózy prostatické tkáně účinkem tepla vzniklého působením mikrovlnné energie. K přenosu vln je používán katétr, jehož balonek je uložen na hrdle a aktivní část v prostatické uretře. Přehřátí uretry brání laváž chladícím roztokem, k registraci teploty slouží senzory uložené v rektu. Existují dva režimy působení „low-energy protocol“ a „high-energy protocol“. Obvykle je používána lokální anestezie či analgosedace. Komplikace nejsou výrazné, bývá pooperační retence nebo hematurie (zvláště u přístroje Prostatron 2,5). Thalmann a kol. uvádějí úspěch léčby u 75 % pacientů. Třiačtyřicet mužů (21,5 %) vyžadovalo další terapii. Dle AUA jsou doporučeny jen druhy přístrojů určené pro „high-energy protocol“ léčbu, dle EAU má být tato léčba užívána u nemocných, kteří nemohou podstoupit chirurgický výkon či dlouhodobě nereagují na medikamentózní terapii.

Terapie BHP pomocí laseru

Visual laser ablation of the prostate (VLAP)

Hluboká koagulace tkáně je prováděna Nd:YAG laserem – „side-firing laser fibre“ vláknem, lze jej používat i kontaktním způsobem. V dlouhodobém sledování nebyly výraznější rozdíly ve výsledné uroflowmetrii po VLAP a TURP. Podle AUA i EAU nejsou tyto metody určeny jako primární terapie BHP, mohou však snížit subjektivní obtíže pacientů, zvláště hodně rizikových.

Interstitial laser coagulation (ILC)

Pomocí Nd:YAG nebo diodovým laserem. Vláknem je zaváděno z několika vpichů pomocí cystoskopu. Dlouhodobá data nejsou ze sledování k dispozici. Guidelines nedoporučují tuto metodu jako první volbu léčby, nicméně může být dosaženo redukce subjektivních příznaků u rizikových nemocných.

Holmium laser resection

EAU považuje resekci prostaty holmiovým laserem za novou techniku se stejnými výsledky jako TURP.

Ablační techniky

Transurethral vaporisation of the prostate (TUVP)

Pomocí „roleru“ je tkáň prostaty vysokou energií koagulována, dochází k odpařování tkáně.

Ostatní techniky

- balonová dilatace prostaty
- prostatické stenty
- aplikace alkoholu do tkáně prostaty.

Literatura u autora.