

MEDIKAMENTÓZNA A CHIRURGICKÁ LIEČBA BENÍGNEJ HYPERPLÁZIE PROSTATY V SLOVENSKEJ REPUBLIKE – PRIEREZ 10ROČNÝM SLEDOVANÍM

doc. MUDr. Ján Švihra, PhD.², MUDr. Tibor Baška, PhD.², MUDr. Angelika Szalayová³, Donald M. Bushnell MA⁴, MUDr. Ladislav Macko⁵, MUDr. Ladislav Poliak¹, doc. MUDr. Ján Ľupták, PhD.¹, prof. MUDr. Ján Kliment, CSc.¹

¹Urologická klinika JLF UK Martin

²Ústav epidemiológie JLF UK Martin

³Ústav farmakológie LF UK Bratislava

⁴Health Research Associates, Seattle, USA

⁵Urologická ambulancia, Levice

Cieľ: Porovnať účinok liekov na potrebu chirurgickej liečby benígnej hyperplázie prostaty (BPH) u slovenských mužov počas sledovania 10 rokov.

Klinický súbor a metódy: Register ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky bol použitý na identifikáciu pacientov s BPH. Všetci pacienti boli zaradení v rozsahu rokov 1995 až 2004. Vstupné kritéria boli stredné a závažné symptómy dolných močových ciest pre benígnu prostatickú obštrukciu, znížený prietok moču pod 15 ml/s a zväčšená prostata pri digitálnom rektálnom vyšetrení. Pacienti s karcinómom prostaty alebo močového mechúra boli vylúčení. Primárny cieľ štúdie bol identifikovať zmeny v medikamentóznej liečbe BPH, sekundárny cieľ bol identifikovať zmeny v chirurgickej liečbe BPH.

Výsledky: Celkovo bolo vyhodnotených 600 tisíc údajov. Vstupná charakteristika bola identická v oboch sledovaných skupinách. Priemerná medikamentózna liečba BPH bola 3,7 vs. 2,6 vs. 3,5 mesiacov u alfa-blokátorov vs. finasteridu vs. fytoterapii. Podľa Slovenského registra bola väčšina pacientov liečená alfa-blokátormi (74,5 % – medikamentózna liečba) a TURP (73,0 % – chirurgická liečba). Použitie medikamentóznej liečby BPH narástlo v rokoch 1995 až 2004 o 496,0 % (od 30,5 do 181,8/1 000 mužov). Chirurgická liečba BPH sa v rokoch 1995 až 2004 znížila o 19,4 % pre TURP (od 3,1 do 2,5/1 000 mužov) a 53,3 % pre prostatektómiu (od 1,5 do 0,7/1 000 mužov). Krivky incidencie chirurgickej a medikamentóznej liečby BPH boli štatisticky signifikantne divergentné ($p < 0,05$).

Záver: Štúdia potvrdila rozdiely u pacientov s chirurgickou liečbou BPH počas desaťročného sledovania. Alfa-blokátory signifikantne redukovali počet elektívnych indikácií na TURP.

Kľúčové slová: prostata, prostatektómia, alfa-blokátory, finasterid, fytoterapia.

Urolog. pro Praxi, 2006; 4: 168–170

Benígna hyperplázia prostaty patrí medzi najčastejšie ochorenia u mužov vo vyššom veku. Prevalencia histologickej formy sa zvyšuje úmerne v každej dekáde veku a dosahuje 90 % u osemdesiatročného muža. V súčasnosti sa akceptuje členenie na formu histologickú (BPH – benígna hyperplázia prostaty), patologickú (BPE – benígne prostatické zväčšenie) a obštrukčnú (BPO – benígna prostatická obštrukcia) (3, 14). Obštrukčná forma spôsobuje symptómy dolných močových ciest (LUTS), ktoré sa však vyskytujú aj pri chýbaní benígnej prostatickej obštrukcie (2, 7). Symptómy LUTS výrazne ovplyvňujú kvalitu života pacientov, ktorí kvalitu života a stupeň záťaž LUTS vnímajú rôzne (10, 13).

Liečba BPH sa člení do troch kategórií – metóda prísneho sledovania, medikamentózna liečba a chirurgická liečba. Liečebné postupy za posledných desať rokov sa výrazne zmenili avšak zlatým štandardom zostáva transuretrálna resekcia prostaty (TURP). V Slovenskej republike sa v chirurgickej liečbe BPH využíva najmä transuretrálna resekcia alebo incízia prostaty eventuálne otvorená

transvezikálna alebo retropubicná prostatektómia. Medikamentózna liečba sa vyvíjala a v súčasnosti sa na Slovensku používajú tri skupiny liekov: alfa-blokátory, inhibítory 5alfa-reduktázy a rastlinné extrakty (4).

Cieľom práce bola retrospektívna analýza vývinu liečby BPH za posledných desať rokov a poukázať na zmenu v incidencii chirurgickej liečby BPH v Slovenskej republike.

Klinický súbor a metódy

Register Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky bol použitý na vyhľadávanie údajov o chirurgickej a medikamentóznej liečbe benígnej hyperplázie prostaty. Všetci zahrnutí pacienti boli liečení v rokoch 1995 až 2004. Vstupné kritériá tvorili symptómy dolných močových ciest pre benígnu prostatickú obštrukciu. Symptómy podľa klinických návodov v liečbe benígnej hyperplázie prostaty boli stredne závažné až závažné, prietok moču bol nižší ako 15 ml/s a benígne prostatické zväčšenie bolo potvrdené digitálnym rektálnym vyšetrením pro-

staty. Pacienti, ktorí mali diagnostikovaný karcinóm močového mechúra alebo prostaty liečbu nedostávali a boli vylúčení. Priemerná dĺžka medikamentóznej liečby BPH bola stanovená podľa pilotnej štúdie v dvoch nezávislých centrách. Náhodne zvolení pacienti boli testovaní na dĺžku užívania medikamentóznej liečby BPH a výsledky boli použité na výpočet dĺžky liečby podľa slovenského registra. Chirurgická liečba spočívala v transuretrálnej resekcii/incízii prostaty a suprapubickej/retropubickej prostatektómie. Celková dĺžka sledovania bola desať rokov. V každom sledovanom roku bola vypočítaná incidencia medikamentóznej alebo chirurgickej liečby BPH podľa početnosti mužov žijúcich v Slovenskej republike. Výpočet sa určil podľa populácie mužov starších ako 50 rokov. Výsledky boli hodnotené programom SPSS 11.0 a hodnoty $p < 0,05$ boli štatisticky signifikantné.

Výsledky

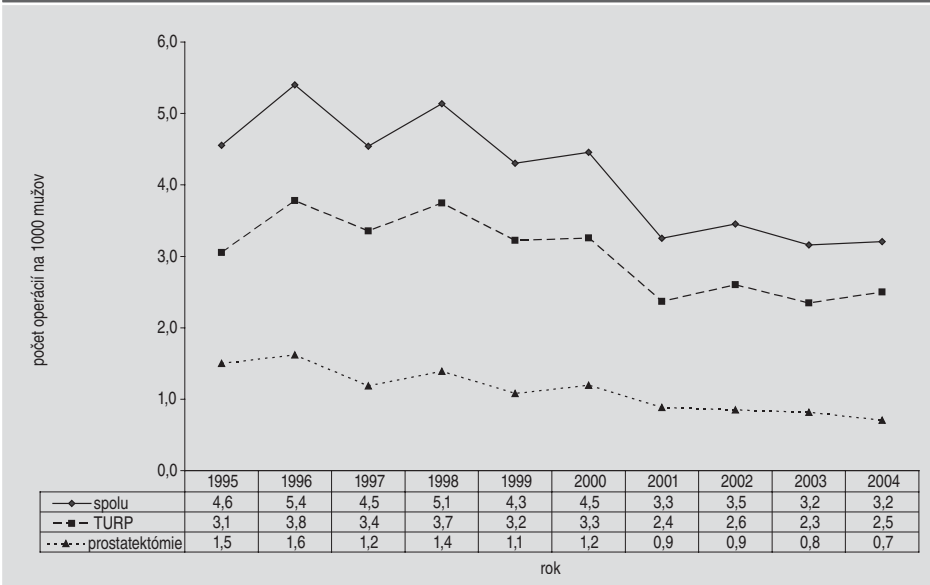
Do analýzy bolo zahrnutých 600 tisíc údajov, ktoré tvorili databázu registra liečby benígnej hy-

perplázie prostaty. Údaje sa členili do dvoch skupín. Prvú skupinu tvorili pacienti s medikamentóznou liečbou BPH a druhú skupinu pacienti s chirurgickou liečbou BPH. Pilotná štúdia zahrnovala 1 538 pacientov s medikamentóznou liečbou BPH. Priemerná dĺžka medikamentózne liečby BPH bola 3,7 mesiacov u alfa-blokátorov, 2,6 mesiaca u finasteridu a 3,5 mesiaca u rastlinných extraktov. Liečba alfa-blokátormi tvorila alfuzosin, doxazosin, tamsulosin a doxazosin. Počas sledovaného obdobia bola liečba často kombinovaná a preto sa osobitne nehodnotili jednotlivé látky. Liečba finasteridom bola ovplyvnená ekonomickými faktormi lebo v strede sledovaného obdobia sa táto liečba prakticky nevyskytovala a bola výrazne skrátená. Rastlinné extrakty tvorili nehomogénnu skupinu lebo v sledovanom období nastali výrazné odchýlky v počte liečených pacientov. Rastlinné extrakty tvorili Capistan, Ipertrofan, Prostakan, Prostamol a Tadenan. Podľa slovenského registra bola liečba alfablokátormi dominantná lebo dosiahla výskyt v 74,5% prípadov. V sledovanom období nastalo výrazné zvýšenie medikamentózne liečby BPH, lebo incidencia vzrástla z 30,5 na 181,9 na 1 000 mužov starších ako 50 rokov. Nárast liečby dosiahol 496,0% a bol štatisticky významný. Rovnako aj liečba alfa-blokátormi dosiahla štatisticky významný vzostup oproti finasteridu a rastlinným extraktom. Chirurgickú liečbu tvorili transuretrálna resekcia alebo incízia prostaty a otvorená transvezikálna alebo retropubická prostatektómia. Počas sledovaného obdobia nastal pokles v incidencii transuretrálnej resekcie prostaty z 3,1 na 2,5 u 1000 mužov starších ako 50 rokov. Pokles dosiahol 19,4%. Rovnako nastal pokles v incidencii otvorenej prostatektómie z 1,5 na 0,7 u 1000 mužov starších ako 50 rokov. Celková zmena v incidencii chirurgickej liečby BPH dosiahla pokles zo 4,6 na 3,2 (graf 1). Porovnanie kriviek incidencie medikamentózne a chirurgickej liečby v rokoch 1995 až 2004 ukázalo, že nastala divergencia (graf 2). Tieto zmeny boli štatisticky významné ($p < 0,05$).

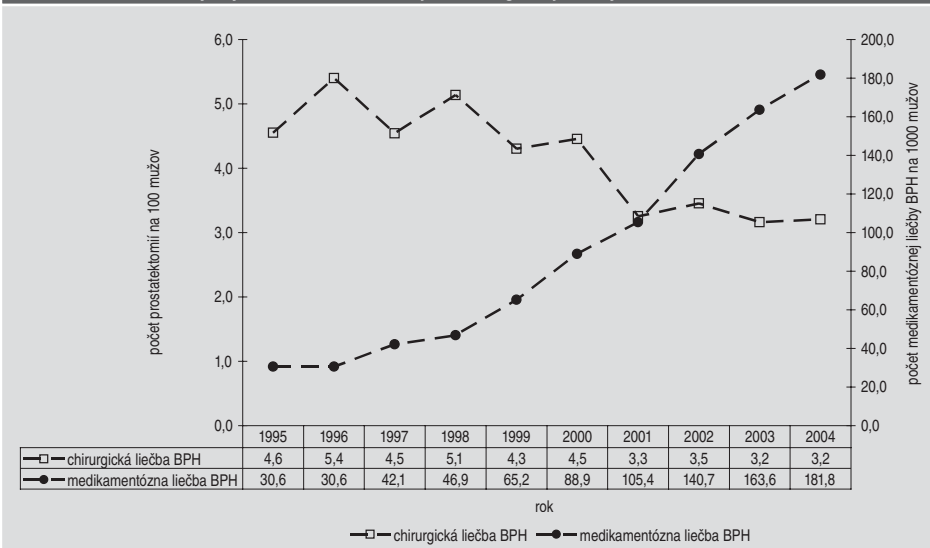
Diskusia

Klinická benígna hyperplázia prostaty môže progredovať ako aj zvyšovať incidencia najmä u starších mužov. Symptómy dolných močových ciest (LUTS) spôsobené BPH môžu výrazne ovplyvňovať kvalitu života pacientov (3, 8, 14). Ak ostáva ochorenie bez aktívnej liečby, môže nastať progresia BPH so vznikom akútnej retencie moču alebo indikáciou na chirurgickú liečbu BPH. Voľba liečebných postupov závisí od vhodného diagnostického algoritmu a najmä od ovplyvnenia subvezikálnej obštrukcie (17, 18).

Graf 1. Počet operácií prostaty pre BPH v Slovenskej republike na 1000 mužov starších ako 50 rokov



Graf 2. Porovnanie výskytu medikamentózne a chirurgickej liečby BPH



Súčasná liečba poskytuje metódu prísneho sledovania, medikamentóznou liečbu a rôzne formy chirurgickej liečby. Metóda prísneho sledovania je vhodná pre mužov, ktorí nemajú komplikovaný priebeh ochorenia ani významné ťažkosti LUTS. Naopak medikamentózna liečba je potrebná u mužov so strednými až závažnými symptómami dolných močových ciest (LUTS). Chirurgická liečba je indikovaná pri komplikovanom priebehu BPH alebo po neúspešnej medikamentózne liečbe v prvej alebo druhej línii (1, 5).

Celková incidencia BPH s LUTS dosahuje výskyt 15 prípadov na 1 000 mužov starších ako 45 rokov. V jednotlivých vekových skupinách sa zvyšuje incidencia z 3 prípadov v piatej dekáde až na 38 prípadov v ôsmej dekáde veku. Závislosť je lineárna a to svedčí o postupnom náraste vzniku nových prípadov BPH s LUTS pri starnutí muža (22).

Prevalencia BPH s LUTS sa vyskytuje vo svete v priemernom počte 253/1000 starších mužov. V piatej dekáde veku bola prevalencia 138/1000 mužov a v siedmej dekáde 430/1000 mužov (6). Na Slovensku opísali prevalenciu BPH Švihra et al. Definícia BPH znamenala objem prostaty väčší ako 25 ml a symptómy LUTS podľa dotazníka IPSS boli stredne závažné a výrazne závažné. Prevalencia dosiahla 100/1 000 mužov v populácii mužov vo veku 55 až 70 rokov. Tieto hodnoty majú iba čiastočné použitie na odhad medikamentózne liečby BPH lebo väčšina populácie je liečená v siedmej až ôsmej dekáde veku (19).

Počas uplynulého storočia sa vyvíjala chirurgická liečba BPH od otvorenej prostatektómie k transuretrálnej resekcie prostaty. Tieto zmeny neboli usmerňované lepším klinickým výsledkom ale najmä znížením invazívneho postupu a skrátením dĺžky hospitalizácie. Otvorená prostatektómia dosahuje najvyššie sympto-

matické zmiernenie LUTS, ale rovnako i najvyšší výskyt chirurgických komplikácií. V súčasnosti je transuretrálna resekcia prostaty považovaná za zlatý štandard chirurgickej liečby BPH (20).

Počet prostatektómii dosahuje klesajúci trend aj v Rakúsku lebo výskyt klesol o 20 % pri transuretrálnej resekcii prostaty a o 35 % pri otvorenej prostatektómii počas piatich rokov. Počet TURP klesol z 4 529 v roku 1992 na 3 754 v roku 1996, počet otvorených prostatektómii z 572 v roku 1992 na 376 v roku 1996. Svedčí to o významnom vplyve rôznych faktorov, ktoré znižujú progresiu BPH (12).

Na Slovensku nastal pokles celkového počtu chirurgickej liečby prostaty z 3 050 na 2 116 v rokoch 1995 a 2004. Tieto rozdiely sa ešte prehĺbili v prepočítanej incidencii chirurgickej liečby BPH. Vplyvom starnutia populácie žilo na Slovensku v roku 1995 približne 560 tisíc a v roku 2004 až 660 tisíc mužov starších ako 50 rokov. Podľa vypočítanej incidence chirurgickej liečby BPH nastal pokles zo 4,6 na 3,2 prípadov z 1000 žijúcich mužov starších ako 50 rokov. Podobné údaje uvádzajú aj Souverein et al. (16).

Väčšina pacientov používa na liečbu BPH najmä alfa-blokátory. Použitie takejto liečby sa vyskytuje až v 73 % prípadov zo všetkých liečených pacientov. Fytoterapia bola použitá priemerne v 10 % prípadov. Tieto výsledky boli vykonané v plošnom prieskume šiestich európskych krajín v projekte TRIUMPH

(21). Rovnaké výsledky potvrdili Souverein et al. lebo alfa-blokátory sa používali v Holandsku na liečbu BPH v 85,4 % prípadov (15). Na Slovensku tiež dominovala liečba alfa-blokátormi, ktorá sa vyskytovala v 74,5 % prípadov.

Použitie alfa-blokátorov sa výrazne zvýšilo v posledných rokoch lebo kumulatívna incidencia v Slovenskej republike narástla viac ako štvornásobne. Podobné pozorovania udáva aj Souverein lebo v roku 1991 bola incidencia alfa-blokátorov 2/1 000 mužov a v roku 2000 25/1 000 mužov (15). Celkovú incidencia medikamentózne liečby autori neuvádzajú, a preto nemožno spoľahlivo porovnať slovenské a holandské údaje. Podľa odhadu v roku 2000 bola na Slovensku incidencia medikamentózne liečby 88/1 000 mužov a incidencia medikamentózne liečby alfa-blokátormi 40/1 000 mužov.

V nasledujúcich rokoch sa používanie alfa-blokátorov výrazne zvýšilo avšak ucelené zahraničné údaje v súčasnosti nie sú k dispozícii. Trend rastu medikamentózne liečby BPH je jednoznačný a rýchly, rovnako aj trend poklesu chirurgickej liečby je významný, ale oveľa nižší. Vzťah incidence medikamentózne a chirurgickej liečby svedčí o faktoroch, ktoré znižujú progresiu benígnej hyperplázie prostaty.

Záver

Identifikácia faktorov progresie BPH umožní aktívnejšie ovplyvňovať BPH a znížiť incidencia akútnej retencie moču alebo chirurgickej liečby BPH. Takéto zásahy umožnia optimálne zasiahnuť do prirodzeného vývinu BPH a významne zlepšiť alebo upraviť kvalitu života pacientov s LUTS (9). Obrovské pokroky v medikamentózne liečbe BPH spôsobili prudký nárast incidence liečených pacientov. Tieto zmeny sa prejavili aj v liečbe BPH v Slovenskej republike lebo nastal významný nárast liečených prípadov s BPH (11). Vzniká otázka či tieto zmeny v medikamentózne liečbe BPH spôsobili stabilizáciu, alebo zníženie progresie BPH lebo pokles incidence chirurgickej liečby BPH bol významný a prejavil sa dokonca aj v poklese incidence otvorenej prostatektómie. Tieto zmeny sú tak významné, že v budúcnosti vyžadujú bližšiu analýzu v jednotlivých liečebných skupinách.

doc. MUDr. Ján Švihra, PhD.

Urologická klinika JLF UK
Kollárova 2, 036 59 Martin
e-mail: svihra@jfm.uniba.sk

Literatúra

1. AUA BPH Guideline Update Panel. The Management of BPH, 2003. <http://www.auanet.org/timssnet/products/guidelines/bph_management.cfm>.
2. 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: 145.
3. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984; 132: 474.
4. Breza J. Metodický list racionálnej farmakoterapie 18. Benígna hyperplázia prostaty. Metodický list Ústrednej komisie racionálnej farmakoterapie a liekovej politiky MZ SR. Herba Bratislava 2001; 5: 1–4.
5. de la Rosette JJ, Alivizatos G, Madersbacher S et al. for the European Association of Urology. EAU Guidelines on benign prostatic hyperplasia (BPH). *Eur Urol* 2001; 40: 256–263.
6. Garraway WM, Collins GN, Lee RJ. High prevalence of benign prostatic hypertrophy in the community. *Lancet* 1991; 338: 469–471.
7. Garraway WM, Russell EB, Lee RJ et al. Impact of previously unrecognized benign prostatic hyperplasia on the daily activities of middle-aged and elderly men. *Br J Gen Pract* 1993; 43: 318.
8. Girman CJ, Jacobsen SJ, Tsukamoto T et al. Health-related quality of life associated with lower urinary tract symptoms in four countries. *Urol* 1998; 51: 428–436.
9. Horňák M, Breza J, Bárdoš G Jr. Benígna prostatická hyperplázia: postavenie klasických operačných postupov na Slovensku. *Urol* 2000; 6: 31–33.
10. Chatelain C, Denis L, Foo KT et al. Proceedings of the fifth international consultation on benign prostatic hyperplasia. Edited by United Kingdom: Health Publications Ltd. 2001; 3: 79–106.
11. Kliment J, Horňák M, Beseda A, Švihra J. Benígna hyperplázia prostaty. Hálkova zbierka. Martin: Osveta 1996: 142–181.
12. Madersbacher S, Lackner J, Brossner C et al. For the prostate study group of the austrian society of urology. Reoperation, myocardial infarction and mortality after transurethral and open prostatectomy: A nation-wide, long-term analysis of 23,123 cases. *Eur Urol* 2005; 47: 499–504.
13. Roberts RO, Rhodes T, Panser LA et al. Natural history of prostatism: worry and embarrassment from urinary symptoms and health care-seeking behavior. *Urology* 1994; 43: 621.
14. Roehrborn CG, McConnell JD. Etiology, pathophysiology, epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. In Campbell's Urology. Walsh PC, Retik AB, Vaughan, ED Jr and Wein AJ. Philadelphia, PA: W. B. Saunders Company 2002; 38: 1297–1330.
15. Souverein PC, Erkens JA, de la Rosette JJMCH et al. Drug treatment of benign prostatic hyperplasia and hospital admission for BPH-related surgery. *Eur Urol* 2003; 43: 528–534.
16. Souverein PC, van Riemsdijk MM, de la Rosette JJMCH et al. Treatment of benign prostatic hyperplasia and occurrence of prostatic surgery and acute urinary retention: A population-based cohort study in the Netherlands. *Eur Urol* 2005; 47: 505–510.
17. Šafařík L, Povýšil C. Benigní hyperplazie prostaty. In: Dvořáček J et al. *Urologie*. Praha: ISV 1998: 1197–1252.
18. Švihra J. Urodynamické vyšetrenia pri benígnej hyperplázii prostaty. Martin: JLF UK 1998: 135.
19. Švihra J, Eliáš B, Javorka K Jr, Kliment J. Prevalencia benígnej hyperplázie prostaty a symptómov dolných močových ciest. *Slov Radiol* 2000; 7: 35–38.
20. Tubaro A. BPH Treatment: A Paradigm Shift. *Eur Urol* 2006; 49: 939–941.
21. van Exel NJA, Koopmanschap MA, McDonnell J et al. TRIUMPH Pan-European expert panel. Medical consumption and costs during a one-year follow-up of patients with LUTS suggestive of BPH in six European countries: Report of the TRIUMPH Study. *Eur Urol* 2006; 49: 92–102.
22. Verhamme KMC, Dieleman JP, Bleumink GS et al. Incidence and prevalence of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in primary care – The Triumph project. *Eur urol* 2002; 42: 323–328.