

INHIBITORY 5ALFA-REDUKTÁZY V PRAXI

MUDr. Ivan Pavlík

Urologické oddělení FTN, Praha

Klinický obraz benigní prostatické hyperplázie (BPH) tvoří tři složky: zhoršení urodynamických parametrů mikce, zvětšená prostata a nepříjemné mikční symptomy. V konzervativní léčbě BPH jsou používány alfa-blokátory a inhibitory 5alfa-reduktázy, enzymu, který transformuje testosteron (T) na účinný dihydrotestosteron (DHT). Dlouhodobá klinická pozorování prokázala, že finasterid v dávce 5 mg/den je jediným dostupným lékem, který pozitivně ovlivňuje všechny tři komponenty. Redukuje riziko akutní močové retence o 57 %, riziko operačního zákroku o 55 % a zmenšuje velikost prostaty přibližně o 20 %. Blízká budoucnost ukáže, nakolik se v konzervativní léčbě BPH uplatní nové duální inhibitory 5alfa-reduktázy, jejichž vývoj a ověřování účinnosti právě probíhá.

Klíčová slova: BPH, inhibitory 5alfa-reduktázy, finasterid.

5-ALFA REDUCTASE INHIBITORS IN THE PRACTICE

The clinical picture of benign prostatic hyperplasia consists of three components: the worsening in urodynamic parameters of miction, prostate enlargement and unpleasant miction symptoms. By conservative treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH) the alfa-blockers and 5-alfa reductase inhibitors are used, that means enzyme transforming the testosterone (T) into an effective dihydrotestosterone (DHT). The longterm clinical exploration documents that finasteride in the dose of 5mg/day is the only medicament of reach that involve positively all three components to reduce the risk of acute urine retention in 57 per cent, the risk of operation of 55 per cent and diminishing of prostate of 20 per cent. The near future will show how effective the conservative treatment of BPH by new dual inhibitors of 5-alfa reductase really is, while the development and effect confirmation is just going through.

Key words: Benign prostatic hyperplasia (BPH), 5-alfa reductase inhibitors, finasteride.

Úvod

BPH je nejčastějším benigním nádorem u mužů. Můžeme ji histologicky prokázat asi u 50 % šedesátiletých mužů a asi u 90 % mužů, kteří se dožijí 85 let. Klinický obraz onemocnění tvoří tři složky: zhoršení urodynamických parametrů mikce, zvětšená prostata a mikční symptomatologie, pro kterou pacient nejčastěji vyhledá lékařskou pomoc. Kombinace těchto tří složek s věkem je spojena s 3–4 násobným zvýšením četnosti akutní močové retence, tedy bolestivým a pro pacienta velmi stresujícím stavem, který vyžaduje katetrizaci. V současném období stárnutí populace rozvinutých zemí představuje množství léčených lidí ekonomický problém, který je třeba urychleně řešit. Mohutný rozmach genetiky a molekulární biologie přináší na tomto poli medicíny nový pohled na léčebnou strategii nemocných s BPH. Jednou z možností moderní konzervativní terapie je i inhibice enzymu 5alfa-reduktázy. Protože jediným v praxi dosud povoleným lékem – inhibitorem 5alfa-reduktázy – je finasterid, budu se v článku věnovat převážně jemu.

Dihydrotestosteron a BPH

V současné době je široce přijímán názor, že jak normální vývoj prostaty, tak její abnormální proliferace, vedoucí k BPH, jsou pod vlivem androgenní stimulace (1). Existuje pro to řada nepřímých důkazů. U mužů kastrovaných před pubertou se nevyvine BPH, u nemocných s genetickou indispozicí zasahující do činnosti androgenů se setkáváme s hypoplázií až aplázií prostaty. Je prokázáno, že medikamentózní nebo chirurgická kastrace vede k regresi již vyvinuté BPH, i když ta nebývá úplná a nemocným nemusí přinést úlevu.

Ačkoliv T přímo stimuluje řadu androgen-dependentních procesů ve tkáních mozku, kosterního svalstva a se-

menotvorného epitelu, zdá se, že proliferační a růstové aktivity v prostatě sám příliš neovlivňuje a že ty jsou zprostředkovány jeho derivátem dihydrotestosteronem DHT. Ten je základním prostatickým androgenem a jeho hladina zůstává relativně stabilní bez ohledu na věk nebo přítomnost BPH (2). Množství DHT navázané na specifické receptory v buněčném jádře je rozhodující pro stimulační účinek androgenů na růst tkáně jak normální, tak hyperplastické prostaty. DHT vzniká z T procesem katalyzovaným enzymem 5alfa-reduktázou, která se vyskytuje ve dvou formách: typ 1 a typ 2. Tyto řetězce aminokyselin jsou produktem separovaných genů na chromozomech 5 a 2 (3–5). Imunohistochemická analýza prokázala, že v prostatě se uplatňuje hlavně typ 2 a to takřka výlučně v jejím stromatu (6). V epiteliálních buňkách se téměř nevyskytuje. Role typu 1, který se jinak vyskytuje mimo genitální systém a v prostatě byl detekován analýzou sekvencí mRNA, ale ne imunohistochemicky, v jeho případném zapojení do normálního i abnormálního růstu prostaty zůstává zatím nejasná.

Deficience 5alfa-reduktázy a zrození finasteridu

Vrozená deficience tohoto enzymu byla popsána v roce 1960. Postižení jedinci mají 46,XY karyotyp, normálně vyvinutá varlata, dukty a nejednoznačně vyvinuté zevní genitálie. V pubertě se u nich objevují známky normální virilizace a v dospělosti mají pohmatem nediferencovatelnou prostatu. Někteří dospělí jedinci vykazují zvýšené vypadávání vlasů a akné, ale jinak po stránce svalového růstu a sexuality probíhá vývoj normálně. Ukázalo se, že tento syndrom tzv. pseudovaginální perineoskrótní hypospadie s neúplným vývojem prostaty z urogenitálního sinu je důsledkem mutace genu, který je odpovědný za produkci typu 2 5alfa-reduktázy.

Po objevení této mutace bylo logicky odvozeno, že dojde-li k zablokování konverze T na DHT v době, kdy vývoj genitálií je již dávno dokončen, tedy v dospělosti, jediným fenotypickým důsledkem může být inhibice dalšího růstu prostaty. Následně byla syntetizována řada inhibitorů 5alfa-reduktázy a nalezena látka N-(2-methyl-2-propyl)-3-oxo-4-aza-5alfa-androst-1-ene-17beta-carboxamid (MK-906, finasteride), která významně snížila hladinu DHT v prostatě psů a dále redukovala její objem o 64 % (7). Díky těmto výsledkům byl finasterid dále testován u lidí.

Finasterid je účinný a reverzibilní blokátor typu 2 5alfa-reduktázy, snižuje plasmatickou hladinu DHT, aniž by ovlivňoval hladinu T (8-9). Hladinu DHT v prostatě snižuje o 80-90 %, zatímco hladina intraprostatického T je zvýšena (10-11). Tak jsou dosaženy v prostatické tkáni kastrofální hodnoty DHT bez ovlivnění plasmatického T, což má vliv na normální sexuální funkce a libido.

Klinické zhodnocení finasteridu

Byla provedena řada studií, randomizovaných, dvojitě zaslepených, které sledovaly účinnost finasteridu na průtokové poměry mikce, kvalitu života a velikost prostaty. Jedna studie však svým rozsahem a výtěžností přesahuje všechny ostatní. Je to studie PLESS – prospektivní, čtyřletá, dvojitě zaslepená a placebem kontrolovaná studie na 3040 symptomatických pacientech s BPH v 95 centrech napříč USA. Jde o vůbec nejrozsáhlejší BPH studii na poli urologie, která kdy byla provedena. K jejímu vzniku vedla snaha prokázat, zda-li může 5 mg finasteridu ve srovnání s placebem snížit riziko operace BPH nebo akutní retence moče. Stejně tak bylo třeba ozřejmit, je-li BPH z dlouhodobého hlediska onemocněním progredujícím a zda-li finasterid účinkuje celé čtyři roky. Studie rovněž na dostatečně reprezentativním vzorku populace prokázala, co se stane s nemocnými, kteří nebudou pro BPH léčeni. V souvislosti s výše uvedeným byla provedena řada velmi zajímavých analýz a subanalýz (12-13).

Vliv na kvalitu života (QOL) – „symptom score“ (SS)

Symptomy byly kvantifikovány podle stupnice American Urological Association (AUA), která zahrnuje hodnocení jak příznaků obstrukčních, tak iritačních. Statisticky signifikantní zlepšení bylo patrné po jednom roce užívání finasteridu a přetrvávalo po celou dobu trvání studie (čtyři roky). Výsledky dřívějších studií jsou s tímto závěrem srovnatelné. Ukázalo se, že uspokojivý účinek na zlepšení SS nastává nejdříve za šest měsíců a následně pak přetrvává až šest let.

Vliv na akutní retenci moče (AR) a nezbytnost operace

Bylo jednoznačně prokázáno, že finasterid v dávce 5 mg snižuje riziko operace pro BPH o 55 % a riziko akutní močové retence o 57 %. Kombinované riziko operace a retence bylo sníženo o 51 %. Pokles začal být patrný po čtyřech měsících a snížené riziko přetrvávalo po celé čtyři roky. Došlo také k signifikantnímu zlepšení průtokových parametrů mikce a symptomů, které rovněž přetrvávalo celé čtyři roky. Navíc se jasně ukázalo, že ve skupině placeba

růst prostaty u většiny pacientů progredoval, zlepšení symptomů mělo jen přechodné trvání a na konci studie nebylo prokazatelné.

Vliv na maximální močový proud (MMP)

Ve větvi finasteridu došlo ke zvýšení MMP o 1,9 ml/s ve srovnání se skupinou placeba (0,2 ml/s). Mezi oběma skupinami byl patrný rozdíl již od čtvrtého měsíce (1,0 vs. 0,3 ml/s), který přetrvával po celou dobu jejího trvání.

Vliv na velikost prostaty

Ve studii PLESS byl objem prostaty hodnocen každoročně magnetickou rezonancí. Ve skupině užívající finasterid došlo k redukci objemu prostaty po čtyřech letech v průměru o 17,9 %, zatímco ve skupině placeba vzrostl objem prostaty o 14,1 %. Výsledky předchozích studií jsou s výsledky ve studii PLESS srovnatelné. K redukci objemu prostaty dochází již v prvním roce užívání a dále pokračuje po dobu testování preparátu (5 let).

Objem prostaty jako určující faktor terapeutické odpovědi

Metaanalýza zahrnující 4491 pacientů ze sedmi randomizovaných, placebem kontrolovaných studií na pacientech se symptomatickou BPH (The North American, International Phase III, PROSPECT, Early Intervention, SCARP, VA Cooperative Study, PLESS) prokázala, že:

1. vliv finasteridu na redukci objemu prostaty se začíná zřetelněji projevovat u žláz nad 40 ml
2. vstupní objem prostaty je klíčovou hodnotou k předurčení úspěšné léčby
3. muži s prostatou většího objemu nevykazují při léčbě placebem žádná zlepšení
4. úleva symptomů a zvýšení maximálního proudu moče je výraznější u prostat většího objemu

Závěr z klinických studií

Data z klinických studií ukazují, že finasterid **zastavuje přirozenou progresi BPH** u mužů se zvětšenou prostatou.

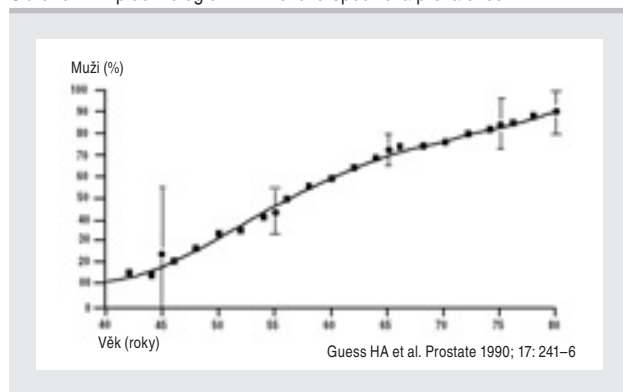
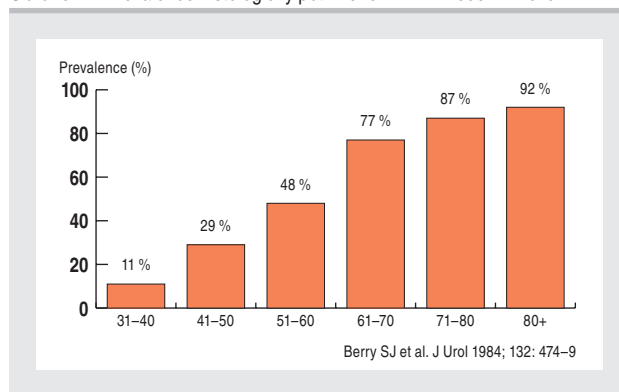
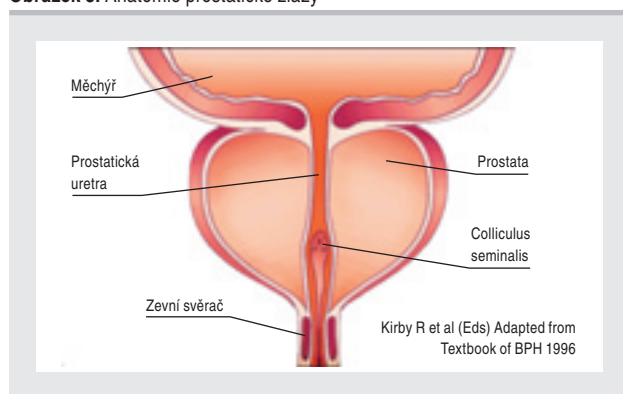
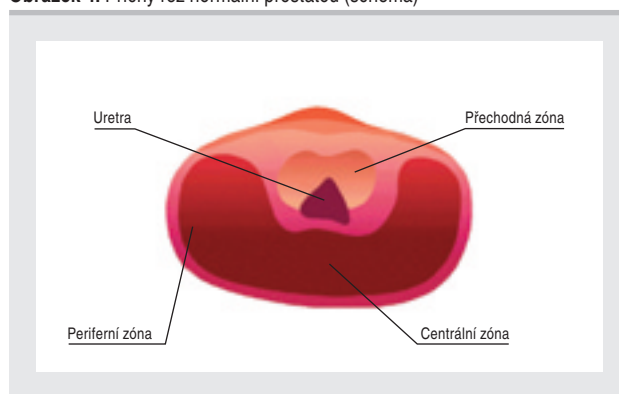
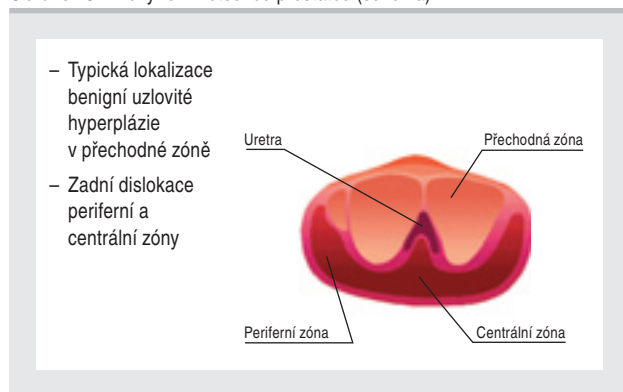
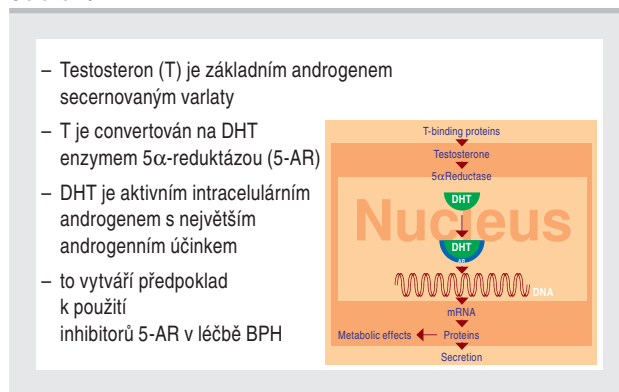
Vliv finasteridu na prostatický antigen (PSA) a detekci karcinomu prostaty

Bylo prokázáno, že finasterid částečně tlumí sekreci PSA a to tak, že po 12 měsících užívání snižuje jeho hodnotu na polovinu (14-16). Studie PLESS ukázala, že:

1. Po 4 letech sledování byl zjištěn karcinom prostaty u 4,7 % (resp. 5,1 %) nemocných ve skupině finasteridu (resp. placeba), což nebyl rozdíl signifikantní. Pokud vynásobíme hodnotu PSA dvakrát u pacientů po 6 měsících užívání finasteridu, je diagnostická výtěžnost PSA pro karcinom prostaty u nemocných zachována.
2. Analýza vztahu PSA, objemu a věku ukazuje, že u starších mužů je nárůst objemu prostaty s rostoucím PSA strmější, než u pacientů mladších.

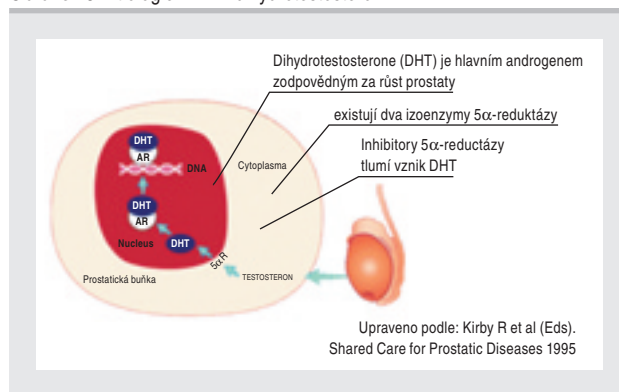
Nežádoucí účinky léčby

Nežádoucí vedlejší účinky léčby jsou ve většině případů mírné a nevedou zpravidla k vysazení léku (tabulka 1).

Obrázek 1. Epidemiologie BPH: věkově-specifická prevalence**Obrázek 2.** Prevalence histologicky potvrzené BPH vzhledem k věku**Obrázek 3.** Anatomie prostatické žlázy**Obrázek 4.** Příčný řez normální prostatou (schéma)**Obrázek 5.** Příčný řez zvětšenou prostatou (schéma)**Obrázek 6.** Vznik DHT**Obrázek 7.** Enzymy 5α-reduktázy

Vyskytují se jako dva izoenzymy (typ 1 a typ 2), které jsou hydrofobními proteiny		
	Typ 1	Typ 2
Velikost	259 aminokyselin	254 aminokyselin
Lokalizace	chromozom 5	chromozom 2
Výskyt enzymu	játra kůže mimo genitál kůže hlavy	kůže genitálu semenné vāčky

Russell DW & Wilson JD. Ann Rev Biochem 1994; 63: 25-61

Obrázek 8. Etiologie BPH – dihydrotestosteron

Tabulka 1. nežádoucí účinky léčby finasteridem (PLESS)

	I. rok (%) finasterid	placebo	2.–4. rok (%) finasterid	placebo
Impotence	8,1	3,7	5,1	5,1
Snížené libido	6,4	3,4	2,6	2,6
Snížený objem ejakulátu	3,7	0,8	1,5	0,5
Poruchy ejakulace	0,8	0,1	0,2	0,1
Gynekomastie	0,5	0,1	1,8	1,1
Bolest prsou	0,4	0,1	0,7	0,3
Vyrážka	0,5	0,2	0,5	0,1

Indikace nasazení finasteridu

1. *BPH nad 40 ml.* U mužů s prostatou většího objemu (nad 40 ml) je finasterid dobrou alternativou, ať už samotný, nebo v kombinaci s alfablokátory. Před započítím léčby je nutné stanovit hladinu PSA, abychom se nezbavili tohoto důležitého markru při vyhledávání karcinomu prostaty a po 6–12 měsících léčby počítat s dvojnásobkem naměřené hodnoty PSA. Je-li léčba účinná, můžeme počítat s redukcí symptomů o 20–30 % a nárůstem maximálního močového proudu o 1–2 ml/s, tedy s podobnými hodnotami, jako při nasazení alfablokátorů.
2. *Hematurie.* Recidivující hematurie při BPH dobře reaguje na nasazení finasteridu. Má se za to, že vliv medikamentu se uplatňuje přes expresi angiogenního růstového faktoru, ale problém není zdaleka uzavřen (17).
3. *Stres test.* U pacientů s PSA nad 4,0 a negativní biopsií prostaty lze použít finasterid s výhodou jako tzv. „stres

Literatura

1. Walsh PC: Benign prostatic hyperplasia. V: Campbell's Urology, 5th Ed. Vol. 2 Walsh PC, Gittes RF, Perlmutter AD, Stamey TA (eds). Baltimore, WB Saunders, 1985.
2. Walsh PC, Hutchins GM, Ewing LL. Tissue content of dihydrotestosterone in human prostatic hyperplasia is not supranormal. J Clin Invest 1983; 72: 1772–1777.
3. Jenkins EP, Andersson S, Imperato-McGinley J, Wilson JD, Russell DW: Genetic and pharmacological evidence for more than one human steroid 5 α -reductase. J Clin Invest 1992; 89: 293–300.
4. Thigpen AE, Davis DL, Milatovich A, Mendonca BB, Imperato-McGinley JE, Francke U, Wilson JD, Russell DW: Molecular genetics of steroid 5 α -reductase 2 deficiency. J Clin Invest 1992; 90: 799–809.
5. Thigpen AE, Silver RI, Guileyardo JM, Casey ML, McConnell JD, Russell DW: Tissue distribution and ontogeny of steroid 5 α -reductase isozyme expression. J Clin Invest 1993; 92: 903–910.
6. Silver RI, Wiley EL, Thigpen AE, Guileyardo JM, McConnell JD and Russell DW: Cell type specific expression of steroid 5 α -reductase 2. J Urol 1994a; 152: 438–442.
7. Brooks JR, Berman C, Garnes D, Gitian D, Gordon LR, Malatesta PF, Primka RL, Reynolds GF, Rasmussen GH: Prostatic effects induced in dogs by chronic or acute oral administration of 5 α -reductase inhibitors. Prostate 1986; 9: 65.
8. Rittmaster RS, Stoner E, Thompson DL, Nance D, Lasseter KC: Effect of MK-906, a specific 5 α -reductase inhibitor, on serum androgens and androgen conjugates in normal men. J Androl 1989; 10: 259.
9. Vermeulen A, Giagulli VA, Schepper PD, Buntinx A, Stoner E: Hormonal effects of an orally active 4-azasteroid inhibitor of 5 α -reductase in humans. Prostate 1989; 14: 45.
10. McConnell JD, Wilson JD, George FW, Geller J, Pappas F, Stoner E: Finasteride, an inhibitor of 5 α -reductase, suppresses prostatic dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia. J Clin Endo Metab 1992; 74: 505–50.

test“. Pokud dojde po 6–12 měsících užívání léku k redukcí PSA o 50 % a více, je pravděpodobnost přítomnosti karcinomu nízká.

Budoucí vývoj

V současné době je ve fázi klinického ověřování látka GI198745 - inhibitor jak typu 1, tak typu 2 5 α -reduktázy, jehož účinnost byla zatím potvrzena ve studiích *in vitro* a *in vivo* (18).

Závěr

BPH je velmi častým onemocněním nebo spíše stavem, pro který muži navštěvují svého urologa. Pro řadu z nich není operační řešení vhodné, mnozí ho odmítají. Jednou z účinných možností konzervativní léčby je aplikace inhibitorů 5 α -reduktázy. Jediným dosud v praxi používaným lékem je v současné době finasterid, inhibitor izoenzymu 2. Výsledky klinických studií potvrzují účinnost tohoto léku u nemocných s větší prostatou, kdy dochází k signifikantní redukcí doprovodných příznaků, zlepšení parametrů močového proudu, zmenšení prostatického objemu a snížení rizika operačního zákroku a akutní močové retence. Z praktického hlediska je důležité, že finasterid je zatím jediným lékem, který může progresi BPH zastavit a dokonce i zvrátit. Budoucnost ukáže, zda-li nové, duální inhibitory 5 α -reduktázy, budou ještě účinnější a zda-li naleznou uplatnění v praxi.

11. Norman RW, Coakes KE, Wright AS and Rittmaster RS: Androgen metabolism in men receiving finasteride before prostatectomy. J Urol 1993; 150: 1736–1739.
12. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, Andriole G, Lieber M, Holtgrewe HL, Albertsen P, Roehrborn CG, Nickel JC, Wang DZ, Taylor AM, Waldstreicher J: The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. A Engl J Med 1998; 338: 557–563.
13. Wilde MI and Goa KL. Finasteride: an update of its use in the management of symptomatic benign prostatic hyperplasia. Drugs 1999; 57(4): 557–581.
14. Pannek J, Marks L, Pearson JD, Rittenhouse HG, Chan DW, Shery ED, Gormley GJ, Subong EN, Kelley CA, Stoner E and Partin AW. Influence of finasteride on free and total serum prostate specific antigen levels in men with benign prostatic hyperplasia. J Urol 1998 Feb; 159 (2): 449–453.
15. Andriole GL, Guess HA, Epstein JI, Wise H, Kadmon D, Crawford ED, Hudson P, Jackson CL, Romas NA, Patterson L, Cook TJ and Waldstreicher J. Treatment with finasteride preserves usefulness of prostate-specific antigen in the detection of prostate cancer: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. PLESS Study Group. Proscar Long-term Efficacy and Safety Study. Urology 1998 Aug; 52 (2): 195–192.
16. Yang XJ, Lecksel K, Short K, Gottesman J, Peterson L, Bannow J, Schellhammer PF, Fitch WP, Hodge GB, Parra R, Rouse S, Waldstreicher J and Epstein JI. Does long-term finasteride therapy affect the histologic features of benign prostatic tissue and prostate cancer on needle biopsy? PLESS Study Group. Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study. Urology 1999 Apr; 53 (4): 696–700.
17. Miller MI and Puchner PJ. Effects of finasteride on hematuria associated with benign prostatic hyperplasia: long-term follow-up. Urology 1998 Feb; 51 (2): 237–240.
18. Clark RV, Hermann DJ, Gabriel H, et al. Effective suppression of dihydrotestosterone (DHT) in men by GI198745: a novel, dual 5 α -reductase inhibitor (abstract S1737). J Urol 1999; 164 (Suppl. 4): 268.