

KOMBINAČNÍ MEDIKAMENTÓZNÍ LÉČBA BPH – ANO ČI NE?

MUDr. Ivan Pavlík

Urologické oddělení FTN, Praha

Rozvoj poznatků o přirozeném vývoji benigní prostatické hyperplázie (BPH) přinesl i zvýšení podílu aplikace medikamentů na úkor ostatních způsobů její léčby. Všeobecně se uplatňují dvě skupiny léků: blokátory alfa-1 adrenergních receptorů a inhibitory 5-alfa reduktázy. U obou skupin byla prokázána účinnost a bezpečnost podávání v četných randomizovaných, dvojitě zaslepených a placebem kontrolovaných studiích. V poslední době se v literatuře setkáváme s prvními informacemi o kombinační léčbě BPH. Představa o její oprávněnosti vychází ze skutečnosti, že obě skupiny léků působí na BPH rozdílným mechanismem účinku. Zda-li z případné kombinační léčby, ať už trvalé nebo dočasné, může pacient dlouhodobě těžit, zůstává zatím zřejmě nezodpovězenou otázkou.

Klíčová slova: finasterid, doxazosin, terazosin, BPH.

DRUG COMBINATION IN THE OF TREATMENT OF BPH – YES OR NO?

Advances in our understanding of the natural course of benign prostatic hyperplasia have generated an escalation of drug use over other treatment modalities. There are two major groups of drugs: alfa-1 blockers and 5-alfa reductase inhibitors. The efficacy and safety of both groups have been proved in numerous randomized double blinded, placebo controlled studies. Recently in the literature we found the first information of drug combination in the treatment of BPH. The concept warranting its use is derived from the different mechanism of action of both drug groups. Whether patients would benefit from a permanent or temporary combination therapy still remains the unanswered question.

Key words: finasteride, doxazosin, terazosin, BPH.

Úvod

BPH je nejčastějším benigním nádorovým onemocněním mužů středního a vyššího věku. Odhaduje se, že postihuje asi 50 % mužů ve věku 50–60 let a až u 90 % lidí starších 80 let ji lze histologicky prokázat (2). Klinicky se manifestuje symptomy dolních močových cest (LUTS) a to asi u 40 % sedmdesátiletých mužů, přitom procento symptomatických nemocných se zvyšuje s věkem (6). Všeobecně se na symptomech podílí jak složka statická, daná skutečným nárůstem objemu prostatické tkáně v oblasti přechodné zóny, tak dynamická, určená napětím hladké svaloviny prostaty, hrdla a pouzdra, nebo kombinace obou složek. Zatímco léčebný účinek alfa-blokátorů postihující dynamickou složku nastupuje prakticky ihned, ovlivňuje finasterid, jako jediný na trhu dostupný blokátor 2. typu 5alfa-reduktázy statickou složku a jeho účinek se projeví až po 3–6 měsících, a to nejvýrazněji u prostat střední velikosti (nad 40 g) (3, 5). Rozdílný mechanismus i nástup účinku alfa-blokátorů a finasteridu vyvolává úvahu o případné kombinační léčbě oběma medikamenty, která může být trvalá nebo dočasná s následným vysazením alfablokátoru po uplatnění účinku finasteridu. Výhodou kombinace může být rovněž potenciální synergický efekt na apoptotický index prostatických buněk (7). Studie týkající se kombinační léčby se objevují v literatuře od r. 1996 a až dosud je jich poskrovnu.

Nezaslepené studie

První data publikovali v r. 1995 Pushar a spol. z Moskvy (12), kteří na souboru 94 pacientů užívajících finasterid 5 mg a terazosin v průměrné dávce 9,7 mg denně po dobu 16,1 měsíců prokázali snížení objemu prostaty o 17 % a zvýšení Qmax z 8,4 na 13,9 ml/s. IPSS pokleslo z 18,6 na 10,4 bodů. Autoři hodnotili výsledek jako velmi dobrý. Rozšířený soubor 123 mužů (finasterid 5 mg a terazosin 7,4 mg denně) s následným vysazením terazosinu po 18 měsících kom-

binační léčby a s kontrolní skupinou 20 nemocných, kteří pokračovali v léčbě finasteridem, prezentovali titíž autoři v r. 1997 v rámci BAUS (British Association of Urological Surgeons). Po vysazení finasteridu hodnotili IPSS a Qmax po 3, 6 a 12 měsících, zatímco 20 pacientů souběžně pokračovalo v léčbě kombinací. U 85 % pacientů s monoterapií finasteridem došlo ke zhoršení jak IPSS, tak Qmax ve srovnání s posledním týdnem kombinované léčby, zatímco u 17 ze 20 nemocných, kteří pokračovali v kombinační léčbě, byl stav symptomů a Qmax stabilizovaný (13).

Studie z Tajvanu z r. 1998 demonstrovala užitečnost kombinované léčby na 198 pacientech s BPH léčených fenoxymbenzaminem, finasteridem nebo oběma léky. Byly sledovány IPSS, Qmax a objem prostaty. Ve všech třech skupinách došlo ke zlepšení sledovaných parametrů a výhoda kombinované léčby během půlročního sledování nebyla prokázána (9).

V roce 1998 dále Debruyne srovnával na celkovém počtu 1051 pacientů s BPH účinek alfuzosinu (5 mg dvakrát denně), finasteridu (5 mg/d) a kombinace obou léků. Stejně jako u předchozích studií, kombinovaná léčba nepřinesla více nežádoucích účinků, ale rovněž nebyla prokázána její výhoda (4).

Všechny zmíněné studie, kromě toho, že nebyly kontrolované placebem, z pohledu dnešních znalostí získaných především z analýzy studie PLESS nebraly v úvahu velikost prostaty jako indikační kritérium pro nasazení finasteridu. Až ve studii, kterou v r. 1998 prezentovali Savage a spol., byl průměrný objem prostaty 46,8 ml, tedy o 10 g více, než byl průměrný objem u studie Veterans Affairs. Porovnávání efektu terazosinu, finasteridu nebo kombinace obou léků vyznívá stran IPSS, Qmax a redukci objemu pro kombinační léčbu nejlépe. Kromě absence skupiny s placebem je autorům jinak vytýkáno relativní poddávkování terazosinem, které v titraci nepřekročilo 5 mg (14).

V r. 2000 v průběhu AUA kongresu obhajovali Loran a spol. kombinaci léčby ve studii s pacienty s BPH větších objemů. Podle nich kombinace finasteridu a terazosinu může být doporučena nemocným, u nichž je medikamentózní léčba jedinou metodou volby (11).

Placebem kontrolované studie

V současné době byly publikovány jenom dvě zaslepené, placebem kontrolované studie. Studie Veterans Affairs autorů Lepor a spol. z r. 1996 na 1 229 mužích s BPH srovnává účinky placebo, finasteridu, terazosinu a kombinace terazosinu s finasteridem. Výsledky ukázaly, že jedinou účinnou látkou byl terazosin, u finasteridu nebyl účinek prokázán a kombinací léčba nepřinesla pacientům větší profit, než samotná terapie terazosinem. Tyto závěry jsou však zpochybňovány samotným rozložením studie. Stratifikace podle objemu BPH byla nedokonalá. Průměrný objem prostaty byl mezi 36,2 a 38,4 ml a jen méně než jedna třetina pacientů měla objem prostaty větší než 40 ml (10). Z pohledu dnešního tedy nebyla u více než dvou třetin nemocných terapie finasteridem vůbec indikována. Závěry studie tak nelze považovat za relevantní.

Druhou obdobnou studií stejného rozsahu je Prospective Randomized European Doxazosin and Combination Trial (PREDICT) srovnávající placebo, doxazosin a kombinaci doxazosinu s finasteridem. Také její výsledky neprokázaly vyšší účinnost finasteridu ve srovnání s placebem a vyšší úči-

nek kombinace ve srovnání se samotným doxazosinem ve sledovaných parametrech. Byl potvrzen dnes již známý fakt poklesu účinku placebo a nárůst účinku finasteridu s rostoucím objemem prostaty. Negativním rysem této studie je, že objem prostaty nebyl měřen transrektální ultrasonografií, ale byl odhadován podle PSA a vyšetření per rectum a pacienti nebyli podle jejího objemu stratifikováni (8). Tato studie nebyla dosud publikována, její výsledky byly pouze zveřejněny formou prezentací na různých konferencích.

Fenomén „vysazení“ α -blokátoru

V praxi řada urologů souběžnou léčbu finasteridem a α -blokátory používá, protože si ověřili, že tato kombinace přináší pacientům dlouhodobou úlevu. Na základě současných znalostí o finasteridu jako léku, který zasahuje do přirozeného vývoje BPH a který je schopen v dlouhodobém horizontu snížit pravděpodobnost močové retence a chirurgického výkonu a i s ohledem na ekonomickou kalkulaci medikamentózní léčby BPH, nabízí se úvaha o vysazení α -blokátoru v době, kdy se podle zkušeností účinek finasteridu má již plně projevit. Existuje jen málo sdělení na toto téma. Vedle již zmíněné studie autorů Pushkar a spol. (13), je další práce Baldwina a spol., zkoumající na souboru 272 mužů se symptomatickou BPH nad 40 g vysazení doxazosinu z uvedené kombinace po 3, 6, 9 a 12 měsících a hodnotící vliv na symptomatologii nemocných 1 měsíc po vysazení. Autoři došli k závěru, že vysazení doxazosinu po 9 až 12 měsí-

cích kombinační léčby již nepředstavuje velké riziko zhoršení symptomů. Sami pak kriticky připouštějí slabiny studie: nepřítomnost větve nemocných užívajících placebo, stratifikaci podle dávky doxazosinu (2, 4, 8 mg) a doby vysazení finasteridu (3, 6, 9, 12 měsíců) vzniklo velké množství skupin s již relativně malým množstvím pacientů a limitující možností relevantního statistického závěru (1).

Závěr

Kombinační léčba BPH je v současné době mezi ambulantními urology poměrně populární a zkušenosti z každodenní

denní praxe ukazují, že řadě nemocným přináší očekávanou úlevu od symptomů doprovázejících BPH. Skutečností ovšem zůstává, že její opodstatnění, spojené popřípadě s „vysazením“ alfa-blokátoru se zatím nepodařilo spolehlivě prokázat ani vyvrátit. Studie věnující se tomuto tématu nejsou buď kontrolované placebem, nebo nezohledňují indikace pro nasazení finasteridu a nestratifikují BPH podle objemu, který bývá navíc často měřen nepřímými a méně přesnými metodami. Je jistě jen otázkou času, kdy nové závěry nových studií vnesou do této problematiky více světla.

Literatura

1. Baldwin KC, Ginsberg PC, Roehrborn CG, et al. Discontinuation of alpha-blockade after initial treatment with finasteride and doxazosin in men with lower urinary tract symptoms and clinical evidence of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2001; 58 (2): 203–209.
2. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, et al. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984; 132: 474–482.
3. Boyle P, Gould AL, and Roehrborn CG. Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials. *Urology* 1996; 48: 398–405.
4. Debruyne FM, Jardin A, Colloi D, et al. Sustained-release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. European ALFIN Study Group. *Eur Urol* 1998; 34: 169–175.
5. Ekman P. Maximum efficacy of finasteride is obtained within 6 months. *Eur Urol* 1998; 33: 312–317.
6. Garraway WM, Collins GH and Lee RJ. High prevalence of benign prostatic hypertrophy in the community. *Lancet* 1991; 338: 469–471.
7. Lepor H, Williford WO, Barry MJ, et al. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in the benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1996; 335: 533–539.
8. Kirby R, Boyle P, Roehrborn C. Results of PREDICT (Prospective Randomized European Doxazosin and Combination Trial) study of medical therapy for BPH [Abstract]. *Br J Urol* 1999; 83 (Suppl. 4): 83.
9. Kuo HC. Comparative study of the therapeutic effect of dibenylamine, finasteride, and combination drugs for symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urol Int* 1998; 60: 85–91.
10. Lepor H, Williford WO, Barry MJ, et al. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335: 533–539.
11. Loran O, Pushkar D, Kosko J. Combination of proscar and terazosin in BPH patients with severe obstructive symptoms and large prostate volume. *J Urol* 2000; 163 (Suppl. 4): 218.
12. Pushkar D, Kosko D, Loran O, et al. A trial of the use of finasteride and terazosin in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urol Nefrol* 1995; 4: 32–35.
13. Chon J, Borkowski A, Partin A, et al. Alpha 1-adrenoreceptor antagonists terazosin and doxazosin induce prostate apoptosis without affecting cell proliferation on patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1999; 161: 2002–2008.
14. Savage S, Spungen A, Galea G, et al. Combination medical therapy for symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Can J Urol* 1998; 5: 578–584.