

BENIGNÍ HYPERPLAZIE PROSTATY A SOUČASNÉ TRENDY V LÉČBĚ

MUDr. Jiří Klečka, Ph.D., doc. MUDr. Milan Hora, Ph.D.

Urologická klinika FN Plzeň

Článek shrnuje současné možnosti farmakologické a chirurgické léčby benigní hyperplazie prostaty. Současná lékařská a farmakologická věda umožňuje kvalitní léčbu, která zlepšuje symptomy benigní hyperplazie prostaty a snižuje počet pacientů indikovaných k chirurgickému výkonu. I když transuretrální resekce prostaty (TURP) je stále zlatým standardem léčby BPH, je v současnosti pomalu vytlačována jinými miinvasivními technikami, pomocí kterých je možno dosáhnout nejen stejných, ale i dlouhodobě lepších výsledků. Výhodou miinvasivních metod oproti TURP je minimalizace krvácení, odstranění rizika TUR syndromu a kratší doba rekonvalescence.

Klíčová slova: benigní hyperplazie prostaty, symptomy dolních cest močových, výtoková obstrukce, alfa-adrenergní receptory, inhibitory 5 α -reduktázy, minimálně invazivní terapie.

BENIGN PROSTATE HYPERTROPHY AND CONTEMPORARY TREND IN THE TREATMENT

This article summarize contemporary opportunities of miniinvasive treatment of the patients with benign prostate hypertrophy (BPH). Up-to-date pharmacological treatment offers to the patients good quality of life and decreased the risk of surgical intervention. Transurethral resection of the prostate (TUR-P) is still the golden standard of the treatment of BPH. The total number of the patients treated by TUR-P is at present slowly decreasing. The reason is boom in miniinvasive methods, which enable reaching the same or better results like the TURP with advantage of minimization of bleeding and TUR- syndrome. The other advantage is very short time of leaving of the permanent catheter.

Key words: benign prostatic hyperplasia, lower urinary tracts symptoms, bladder outlet obstruction, alpha-adrenergic receptor blockers, 5 α -reductase inhibitors, minimally invasive surgical treatment.

Urolog. pro Praxi, 2007; 3: 120–126

Úvod

Benigní hyperplazie prostaty (BPH) je nezhoubné onemocnění, vyskytující se ve stárnoucí populaci mužů. Prevalence BPH v populaci, zjišťována při autopsiích, je zhruba 10 % u třicetiletých, 20 % u čtyřicetiletých pacientů, 50–60 % u šedesátiletých, 80–90 % u pacientů mezi 70 a 80 lety. Jinými slovy: není pochyb, že s narůstajícím věkem narůstá procento histologicky prokazatelné BPH (35).

Přestože je histologicky prokázána BPH zanesena do Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN klasifikace – kód N40), nemusí způsobovat svému nositeli klinické potíže. Je mnoho mužů s BPH, kteří nikdy nenavštíví lékaře resp. nikdy nevyužijí žádnou z léčebných možností hyperplazie prostaty. Její přítomnost se stává signifikantní ve chvíli, kdy se objevují klinické projevy, které pacient vnímá nejčastěji jako mikční symptomy dolních cest močových (LUTS – low urinary tract symptoms). Je nutné si uvědomit, že ne u všech pacientů s BPH se symptomy dolních cest močových vyvinou a na druhé straně přítomnost LUTS neznamená vždy přítomnost BPH. Nejčastějšími příčinami LUTS kromě BPH jsou prostatitida, karcinom prostaty a stavy obstrukce dolních cest močových (BOO – bladder outlet obstruction) jako striktura uretry a skleróza hrdla močového měchýře. Dalšími možnými příčinami LUTS jsou karcinoma in situ, záněty dolních cest močových či přítomnost cystolitíazy. Schéma možných součástí LUTS je shrnuto na obrázku 1. Symptomy dolních cest močových je možno rozdělit na dvě skupiny; obstrukční a iritační. Mezi obstrukční příznaky řadíme opožděný nástup mikce, přerušovaný a slabý proud moči,

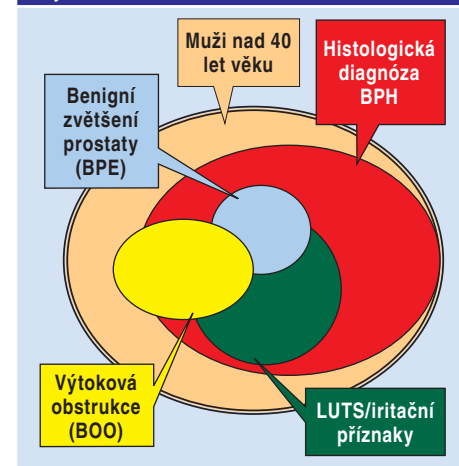
prodlouženou dobu močení, postmikční reziduum až retenci moči s paradoxní ischurií. Pro pacienta jsou však větší zátěží iritační symptomy. Mezi tyto patří: urgence až urgentní inkontinence, časté a bolestivé mikce nebo nykturie. Prevalence LUTS narůstá přímo úměrně s věkem a bylo provedeno mnoho studií, které se zabývaly touto problematikou (18). Jak již bylo výše zmíněno, ne všichni muži s iritačními či obstrukčními symptomy vyhledají lékařskou péči. Mnoho autorů si kladlo otázku, co rozhoduje o tom, zda pacient vyhledá lékařskou péči či ne. Postupně objevování se mikčních potíží je pacienty přijímáno jako přirozený průběh stárnutí a nemocní si na život s LUTS postupně zvykají.

Dosud byly zmíněny symptomy dolních cest močových a BPH. Na těchto potížích se spolupodílí postupný nárůst velikosti prostaty v závislosti na věku. Na problematiku velikosti prostaty bylo provedeno mnoho longitudinálních studií, které srovnávaly rasové skupiny mužů. Některé byly založeny na výsledcích autopsií (7), jiné využívaly transrektální měření velikosti prostaty mužů v různých dekádách. Výsledky studií lze sumarizovat do závěru, že velikost prostaty se vyvíjí z původních 25–30 g u 40letých pacientů na 30–40 g u padesátníků na konečných průměrných 45–50 g u pacientů ve věku šedesáti let. Stejný trend nárůstu se týká i přechodné zóny prostaty, která hraje nejvýznamnější úlohu v genezi BPH. Její velikost se zvětšuje z 15 gramů u čtyřicátníků na 25–30 gramů u mužů mezi 60–70 lety. Jak je vyobrazeno na obrázku 1, ne u všech mužů s histologickou BPH se vyvine benigní zvětšení

prostaty (BPE – benign prostatic enlargement). Dále je patrné, že ne všichni muži s LUTS mají benigní zvětšení prostaty (BPE) a zároveň ne všichni pacienti s BPE mají obtěžující mikční potíže. Je mnoho mužů s normální, či jen mírně zvětšenou prostatou výraznými LUTS a naopak mnoho pacientů s velkými prostatami, kteří mají překvapivě malé potíže. Tento stav se nazývá „skrytý prostatismus“.

Poslední součástí komplexu LUTS (obrázek 1) je výtoková obstrukce močového měchýře (BOO). BOO je definována jako tlakový gradient měřitelný v hrdle močového měchýře (prostatické uretře) pomocí urodynamických studií. Stejně jak již bylo zmíněno výše, ne všichni pacienti s LUTS a BPH mají BOO, protože příčin BOO je mnohem více než

Obrázek 1. Schéma souvislostí mezi benigní hyperplazií prostaty, LUTS, zvětšením prostaty a výtokovou obstrukcí



pouze BPH (striktura uretry, skleróza hrdla močového měchýře atd.). BOO je měřitelná invazivně PQ studií nebo neinvazivně, ale méně přesně pomocí uroflowmetrie. Maximální průtok moči (Q_{max}) se snižuje v přímé souvislosti s věkem bez úplné souvislosti s přítomností BPH či LUTS (19). Gorman a kolektiv (19) ve své studii hodnotí Q_{max} v závislosti na věku. Dochází k závěru, že ve 40. roce života je průměrný Q_{max} 20,3 ml/s, zatímco v 70 letech dochází k poklesu na 11,5 ml/s. Abrams a kolektiv (1) konstatují ve své studii, že v případě poklesu Q_{max} pod 10 ml/s je pravděpodobnost přítomnosti subvezikální obstrukce více jak 90 %, zatímco je-li Q_{max} větší než 15 ml/s je subvezikální obstrukce přítomna jen u 30 % pacientů. Ve skupině pacientů mezi těmito hranicemi maximálního průtoku se obstrukce vyskytuje cca 60–70 %.

Často užívaná zkratka BPH popisuje histologický stav, resp. přítomnost stromální žlázoové hyperplazie prostaty. Tento stav nemusí být vždy bezpodmínečně spojen s obtěžujícími LUTS, anatomickým zvětšením prostaty (BPE) nebo kompresí prostatické části uretry s následnou výtokovou obstrukcí (BOO).

Bez ohledu na intenzivní výzkum není etiologie BPH uspokojivě vysvětlena. Nejčastěji je uváděna hypotéza hormonální, na podkladě účinku dihydrotestosteronu (DHT). Je jasné, že nejdůležitějšími faktory vzniku BPH jsou přítomnost funkčních varlat spolu se stárnutím. Pominout nelze ani rodinnou dispozici. Rizikové faktory jako obezita, kouření či sexuální aktivita nebyly „nikdy uznány vinnými“ ze vzniku BPH. Fyzická aktivita a přiměřený přísun alkoholu jsou naopak uznávány jako protektivní.

Jak již bylo uvedeno výše, přítomnost BPH nemusí nutit pacienta vyhledat lékařskou péči. To, co vede nemocného k vyšetření, jsou až obtěžující symptomy BPH. Obstrukční i iritační symptomy LUTS negativně ovlivňují běžné denní aktivity a ovlivňují kvalitu života včetně sexuální funkce (20, 21). Mezi tíží mikčních symptomů a zvýšenou mírou sexuálních dysfunkcí je přímá souvislost (44). Muži nejčastěji uvádějí nedostatečnou erekci a poruchy ejakulace. Není ale jasné, zda LUTS a BPH jsou jejich příčinou, nebo se jedná jen o koincidenci.

V posledních letech dochází k nárůstu prevalence histologické BPH pacientů s LUTS, BPE a BOO. Data z výzkumu provedeného OSN dokazují, že procento populace nad 65 let v období let 2000–2005 narostlo světově z 7–11% a taktéž světová „life expectancy“ mužské populace se zvýšila z 56 let (období 1965–1970) na 65 let (období 2000–2005). Zvýšení průměrného věku jde především na vrub rozvinutých zemí, rozvojové země Afriky, Asie a Latinské Ameriky zvyšují perspektivu přežití své mužské populace jen pozvolna (52).

Diagnostika a hodnocení

Diagnostický algoritmus pacientů s LUTS je podrobně zpracován v doporučeních jak Evropské (EUA), tak Americké urologické asociace (AUA) viz obrázek 2 (3). U všech nemocných je potřeba pečlivě odebrat anamnezu se zaměřením na onemocnění genitourinálního systému a provést vyšetření per rectum. Rektální vyšetření slouží k popisu velikosti žlázy, její symetrie a povrchu. Roehrerborn a kol. se zaměřili na přesnost palpačního určení velikosti prostaty a zjistili, že v drtivé většině případů dojde k podhodnocení jejího objemu (35).

Neodmyslitelnou součástí vyšetření kromě vyšetření moči je stanovení prostatického specifického antigenu. Hladina PSA je odvislá od mnoha příčin, které vedou k jejímu zvýšení (velikost prostaty, karcinom či zánět). Podle doporučení AUA, při perspektivě přežití kratší než 10 let, pokud změna hladiny PSA neovlivní strategii léčby, není nutno ji dále stanovovat.

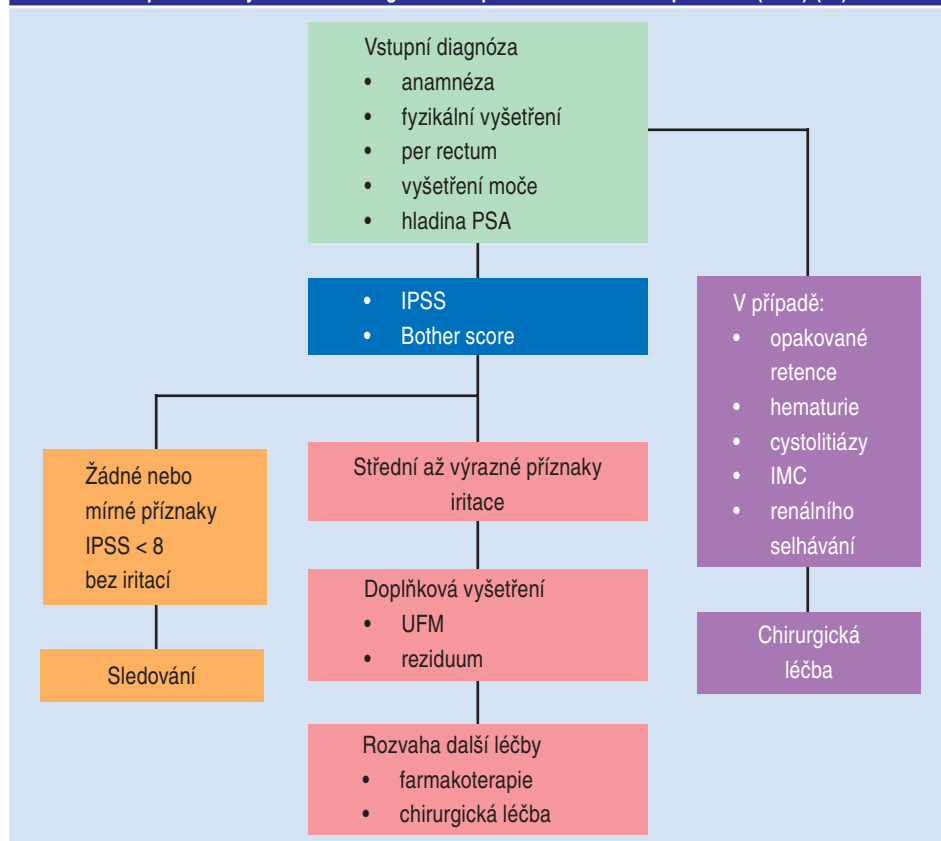
Po vyšetření se určí nemocní, kteří by byli indikováni k minimálně invazivnímu nebo klasickému chirurgickému řešení. V minulosti byla většina pacientů s retencí moči doporučena k chirurgickému zákroku. V současnosti je léčba odlišná. Po první atace retence je doporučeno nasazení uroselektivních alfablokátorů (alfuzosin nebo tamsulosin) a u pacientů s hematurií, pocházející z oblasti prostaty je doporučena léčba inhibitory 5 α -reduktázy (finasterid, dutasterid). Došlo také ke změně pohledu na léčbu nemocných s cysto-

litiázou v tom smyslu, že po odstranění konkrementu z močového měchýře nemusí vždy podstoupit ablační léčbu prostaty, ale mohou být úspěšně léčeni alfablokátory. Jiná situace je u pacientů s BPH, BPE či BOO s recidivujícími infekty močových cest, poškozením jejich funkce či parenchymu ledvin. Ti by měli být indikováni k časně chirurgické intervenci.

Velkým pomocníkem v hodnocení subjektivních potíží pacienta ve vztahu k další léčbě jsou dotazníky. Hodnotí především mikční potíže pacienta, kvalitu života a kvalitu spánku, jiné jsou zaměřeny na inkontinenci či sexuální funkce. Nejrozšířenějším dotazníkem je IPSS (International prostate symptom score) obsahující 7 otázek, které jsou zaměřeny na nejčastější obstrukční a iritační symptomatologii (6). Počet možných dosažitelných bodů je od 0–35. Rozsah od 0–7 bodů je hodnocen mírné potíže, 8–18 bodů střední potíže a více jak 19 bodů výrazné potíže. Bylo provedeno mnoho studií, které potvrdily korelaci mezi výsledky IPSS a jinými typy dotazníků, jako např. SPI (Symptom problem index) nebo BPH impact index (5). Nejčastěji užívaným dotazníkem hodnotícím sexuální funkce je Mezinárodní index erektilní dysfunkce (45, 46, 47).

Podle doporučení AUA jsou pacienti s IPSS skóre menším než 8 doporučeni ke sledování (watchfull waiting) a pravidelným kontrolám. U pacientů se středními potížemi je doporučeno provedení doplňkových vyšetření dle konkrétní pacientovy situace. Mezi tyto patří

Obrázek 2. Doporučení vyšetřovacího algoritmu u pacientů s mikčními potížemi (AUA) (10)



např. neurologické vyšetření u pacientů s podezřením nebo již prokázaným neurologickým onemocněním.

Neodmyslitelným vyšetřením je uroflowmetrie. Zatímco u nemocných s maximálním průtokem větším než 15 ml/s je tento náález považován za normu, při maximálním průtoku pod 10 ml/s je velká pravděpodobnost subvezikální obstrukce. Měření postmikčního rezidia (PVR) je dnes v naprosté většině prováděno sonograficky. Reziduum se výrazně mění v průběhu doby a je závislé na mnoha faktorech. Proto PVR není doporučeno jako vhodný ukazatel stavu a průběhu onemocnění. Invazivní PQ (pressure-flow) studie jsou nejlepší pro stanovení obstrukce na úrovni hrdla močového měchýře. Byly vyhotoveny přesné nomogramy a všeobecně je akceptován fakt, že mírou obstrukce je intravezikální tlak, generovaný detruzorem v čase maximálního průtoku (2, 13).

Mezi nejčastější vyšetření pacientů s BPH patří sonografie. Tuto je možno provést buď transabdominálně či transrektálně. Transrektální sonografie nám poskytuje mnohem přesnější údaje o velikosti a ohraničení prostaty. Tyto informace jsou důležité pro indikaci léčby, např. mininvazivní (TUNA – transurethral needle ablation, TUMT – transurethral microwave therapy nebo ILC – interstitial laser coagulation). Vyšetření horních cest močových (IVU, CT) je fakultativní. Důvodem je fakt, že pacienti trpící BPH nejsou ve zvýšené míře ohroženi vznikem ledvinových malignit či nefrolitiázou. Endoskopické vyšetření uretrocystoskopie je doporučeno pouze u nemocných s hematurií.

Léčba

Farmakologická léčba

V léčbě pacientů s LUTS, BPE nebo BOO existuje mnoho možností, které jsou závislé na potížích pacienta a dostupnosti farmakologické a chirurgické péče.

Nemocní s mírnými nebo středními symptomy, u kterých nepřevládají iritační příznaky, mohou být pouze sledováni. Pravidelně kontrolujeme mikční příznaky a léčbu zahajujeme v případě progresu.

V rámci farmakologické léčby si mohou lékaři i pacienti vybírat ze široké škály preparátů přes fytofarmaka, blokátory alfaadrenergických receptorů, inhibitory 5 α -reduktázy, po kombinaci výše uvedených lékových skupin či anticholinergika, ovlivňující především iritační symptomatologii při současném hyperaktivním močovém měchýři.

Co se týče fytotherapie, v poslední dekádě došlo ke zvýšení užívání fytotherapie, jak na evropském tak americkém kontinentu. Mezi nejpobulárnější extrakty patří účinné látky z americké trpasličí palmy (*Serenoa repens*), africké švestky (*Pygeum africanum*), semínka dýně, extrakt z pylu žita, kořen jihoafrické hvězdy, kořen kopřivy či kořen třapatky. Mnoho malých a krátkodobých studií konstatuje zlepšení v mikčních sym-

ptomech, ale chybí dlouhodobé prospektivní studie, které by toto potvrdily (26, 27). Obecně lze říci, že neexistují přesvědčivé důkazy mechanismu účinku těchto různorodých látek a precizní patofyziologický výklad jejich efektu ve srovnání se skupinou dvou nejčastěji používaných skupin léků pro léčbu BPH (14). Pacient by měl být s výše uvedenými fakty lékařem seznámen. Na druhé straně, pokud nemocný zaznamená zlepšení ve svém zdravotním stavu při užívání fytotherapie, není důvod ji přerušovat. Jinou otázkou je úhrada fytotherapie z veřejného zdravotního pojištění. Ve většině zemí EU a USA jsou tyto preparáty plně hrazeny pacientem.

Mezi nejčastěji užívanou skupinu léků v léčbě BPH patří blokátory alfaadrenergických receptorů. Na rozdíl od prvně jmenované skupiny, zde existují přesvědčivé informace o mechanismu účinku těchto preparátů. Napětí hladké svaloviny je zprostředkováno přes α_1 -adrenergický receptor. Zvýšení napětí svalového vlákna vede logicky k oslabení průtoku moči a zhoršení LUTS. Blokáda receptoru vede k opaku, a tím ke zlepšení průtoku moči a LUTS. V oblasti hrdla močového měchýře a prostaty jsou zastoupeny 3 podtypy α_1 -adrenergických receptorů: α_{1A} , α_{1B} a α_{1D} . Zhruba 80 % těchto receptorů je tvořeno α_{1A} receptory, zbytek jsou α_{1D} , které se predominantně vyskytují v hrdle močového měchýře (3, 30, 31, 49, 50, 51). Krátkodobě působící alfablokátor prazosin se v současné době prakticky již nevyužívá. Většího klinického významu mají dlouhodobě působící alfablokátory, terazosin, doxazosin, alfuzosin a α_{1D} -selektivní blokátor tamsulosin. Lze konstatovat, že vyjma menších rozdílů ve vedlejších negativních účincích, vykazují výše uvedené alfa blokátory srovnatelné výsledky v ovlivnění LUTS a zvýšení Qmax. Terazosin (1, 2, 5 a 10 mg) i Doxazosin (1, 2, 4 a 8 mg) vyžadují počáteční titraci před dosažením maximální terapeutické dávky. Tamsulosin má běžné dávkování 0,4 mg, zvýšit lze na 0,8 mg a dávkování je jedenkrát denně. V současnosti je na trhu vylepšená forma TOCAS (Tamsulosin oral controlled absorption system), která se vyznačuje postupným a vyváženým uvolňováním účinné látky. Alfuzosin je v retardované formě 5 a 10 mg, přičemž 10 mg tableta se dává jen jedenkrát denně. Taktéž není potřeba titrace dávky.

V závislosti na výchozím symptomovém skóre je prokázáno, že léčba alfa blokátory zlepšuje IPSS v průměru o 3–6 bodů. Určitou část tohoto zlepšení musíme přičíst i tzv. placebovému efektu (12).

V kontrastu vůči relativně stejnému terapeutickému účinku všech 4 účinných látek je spektrum vedlejších negativních účinků (VNÚ) odlišné. Terazosin spolu doxazosinem způsobují více závratí při posturální hypotenzi, slabost a astenii, zatímco tamsulosin má větší zastoupení retrográdní ejakulace. Přítomnost VNÚ však jen zřídka vede k přerušování léčby.

Doposud nebylo popsáno, že by alfablokátory ovlivnily negativně urodynamické parametry, hladinu PSA či velikost prostaty. Jinými slovy tato terapie neovlivňuje přirozený průběh BPH, nýbrž jen symptomatologii.

Jiná situace je u třetí skupiny preparátů, inhibitorů 5 α -reduktázy, která má své dva zástupce: finasterid a dutasterid. Sérový testosteron je konvertován v buňkách prostaty izoenzymem 5 α -reduktázou na dihydrotestosteron (DHT). DHT je 10 $\times$ silnější steroidní androgen než testosteron. DHT proniká do epitelálních buněk, kde se váže na intracytoplazmatický receptor s následnou proteosyntézou, dělením buněk a růstem prostaty. Finasterid byl uveden na trh v roce 1990 (22). Studiemi bylo prokázáno, že snižuje sérový DHT o 70 % a tkáňovou hladinu DHT až o 90 %. Současně dochází k nárůstu sérového testosteronu o 10 %. V průběhu léčby dochází k poklesu sérové hladiny PSA o 50 % a zmenšení objemu prostaty o 15–25 %. Příčinou zmenšení je buněčná apoptóza s následným zmenšením objemu žlázové a epitelální součásti v přechodní a periferní toně prostaty. Později byl učiněn objev, že 5 α -reduktáza má dvě izoformy (typ I a typ II) (48). Deset let od uvedení finasteridu na trh byl objeven dutasterid, účinná látka, která inhibuje obě formy izoenzymů 5 α -reduktázy (37). Bez ohledu na rozdíl v patofyziologickém efektu obou účinných látek vykazují finasterid a dutasterid prakticky identické klinické výsledky, prověřené mnoha srovnávacími studiemi. Finasterid snižuje sérový testosteron o 70 %, zatímco dutasterid dokonce o 90 %. Snižování hladiny PSA je identické u obou inhibitorů 5 α -reduktázy, a taktéž zmenšení objemu o 15–30 % je srovnatelné. Sérový poločas finasteridu je 6–8 hodin, zatímco u dutasteridu je to 5 týdnů. Taktéž zlepšení IPSS je stejné a zároveň signifikantně lepší než ve srovnání s placebem, ale horší než u pacientů léčených alfablokátory.

Základním rozdílem mezi alfablokátory a inhibitory 5 α -reduktázy je v ovlivnění přirozeného průběhu onemocnění BPH. Zatímco první jmenovaný je neovlivňuje, inhibitory 5 α -reduktázy do něj zasahují buněčnou apoptózou. Co je naopak společné pro obě skupiny, což bylo prověřeno dlouhodobými studiemi je, že obě lékové skupiny snižují o 50 % riziko vzniku akutní retence moči a potřeby chirurgické intervence (38, 39, 40, 41, 42, 43).

Farmakologická léčba BPH doznala revoluční změny v roce 2003 na základě výsledků trialu Farmakologické léčby prostatických symptomů (Medical therapy of prostatic symptoms trial – MTOPS). V této studii bylo zařazeno více jak 3000 pacientů s LUTS a BPH, kteří byli léčeni buď placebem, doxazosinem nebo finasteridem nebo kombinací doxazosinu a finasteridu (4, 32). MTOPS nebyla primárně zaměřena jako studie bezpečnosti a efektivity léčby, ale spíše

byla zaměřena na možné ovlivnění progresu BPH. Termín progresu byl definován jako zhoršení IPSS o 4 a více bodů, akutní retence, recidivující infekce močových cest, inkontinence či vznik renálního selhání. U skupiny pacientů, užívajících placebo, došlo k progresi u více než 20%. Užívání doxazosinu snížilo toto riziko o 30%, finasteridu o 40%. Kombinovaná léčba snížila riziko progresu jak oproti placebo, tak i monoterapii o 60%. Při další analýze byl učiněn závěr, že riziko vzniku retence moči lze kvalitně ovlivnit užíváním finasteridu. Progresi v symptomech BPH lze nejlépe ovlivnit užíváním doxazosinu či kombinací finasteridu s doxazosinem. Riziko potřeby chirurgické intervence nebylo ovlivněno užíváním doxazosinu, ale bylo významně sníženo při terapii finasteridem. Incidence intervenční léčby u skupiny léčené placebem byla 26%. U skupiny pacientů s doxazosinem 22%, u pacientů léčených finasteridem byla 18% resp. 12% u nemocných s kombinovanou léčbou.

Farmakologická léčba BPH a LUTS je současně velmi efektivní v terapii. Dodnes neexistují zcela jasné hranice symptomového skóre, které by dávaly návod, kdy indikovat farmakologickou a kdy již chirurgickou léčbu. Studie, které hodnotí ovlivnění IPSS skóre farmakoterapií se shodují na tom, že v případě alfablokátorů dochází k poklesu o 3–6 bodů, zatímco v případě užití inhibitorů 5 α -reduktázy je toto snížení jen o 2–4 body. Tyto informace vedou mnoho urologů k tomu, že zvažují u pacientů časnější chirurgickou intervenci za využití minimálně invazivních metod.

Minimálně invazivní a chirurgická léčba

AUA ve svých doporučeních jmenuje mnoho dostupných miniinvazivních metodik v léčbě BPH. Nejčastěji doporučované metodiky jsou TUMT a TUNA a u vybraných pacientů prostatické stenty. ILC, vodou indukovaná termoterapie a etanolové injekce a HIFU (High intensity focused ultrasound) jsou dle AUA považovány za postupy sloužící spíše výzkumu. Všechny výše uvedené metody vyjma stentů jsou založeny na vzniku koagulační nekrózy tkáně s jejím následným zjizvením. Výhodou je minimální nebo žádná potřeba anestezie, nevýhodou dlouhá doba do nástupu efektu terapie s možnými přechodnými iritačními problémy, které nutí k delší době ponechání katétru.

Ostatní chirurgické metody již vyžadují spinální nebo celkovou anestezii. Rozlišují se podle toho, jaká energie je použita a jakým způsobem je nadbytečná tkáň prostaty odstraněna (incize, resekce či vaporizace). Doporučenou terapií a doposud zlatým standardem jsou transuretrální incize prostaty (TUIP) nebo transuretrální resekce prostaty (TURP). Další AUA uznané metodiky jsou elektroa vaporizace prostaty, laserová vaporizace pomocí KTP

(Kalium-Titanyl – Phosphate) laseru či enukleace prostaty pomocí holmiového laseru.

Lasery v léčbě BPH

1. Transuretrální laserem indukovaná prostatektomie (TULIP)

Systém se skládá z vlákna zkoseného v úhlu 90°, 7,5 MHz rektální ultrazvukové sondy a Nd:YAG laseru (8, 11, 15). TULIP technika patří v současnosti již k opuštěným metodám. V principu se jednalo o koagulaci prostatické tkáně pod sonografickou kontrolou. Jednalo se o technicky a finančně náročnou metodiku.

2. Vizualní laserová ablace prostaty (VLAP)

Používá bočních vláken, dodávajících laserovou energii do tkáně s efektem koagulační nekrózy nebo vaporizace. Nejčastěji používaným typem laseru je Nd:YAG laser v kombinaci s různými typy vláken (10, 11, 33). Mezi nejčastěji používaný typ vláken při VLAP patří Urolase®. Jedná se o nekontaktní vlákno indukující vznik koagulační nekrózy. Nevýhodou je nutnost dlouhodobé katetrizace po výkonu a vysoký výskyt iritačních symptomů. V případě zvýšení energie, zmenšení plochy aplikované energie a užití kontaktního vlákna, je možno dosáhnout místo koagulace vaporizace tkáně. Vlákná používaná k vaporizaci mohou být jak s 90° úhlem, tak i přímá. V případě VLAP probíhá vaporizace velmi pomalu a pro tuto metodu jsou indikovány hyperplazie maximálně do hmotnosti 40 gramů.

3. Intersticiální koagulace prostaty (ILC)

Při ILC jsou do prostatické tkáně opakovaně vpichována optická vlákna. Těmito vlákny dodaná energie vede ke vzniku koagulační nekrózy s následnou atrofií a zmenšením objemu prostaty (34). Jako zdroje energie pro ILC jsou nejčastěji používány Nd:YAG nebo diodový laser. Výhodou ILC je, že není limitována velikostí prostaty, šetří uretrální prostatické uretry, a proto je zatížena menším výskytem iritačních symptomů a infekcí než výše uvedené laserové metody (9).

4. Ho:YAG laser v léčbě BPH

Holmiový laser poskytuje velice dobré incizní i vaporizační účinky na tkáň prostaty s relativně uspokojivou hemostázou (16, 17, 24, 29). V úplných prvopočátcích byl Ho:YAG laser používán jako náhrada za Nd:YAG VLAP za účelem vytvoření dostatečného mikčního kanálu a snížení času pooperačního ponechání močového katétru. Ho:YAG byl použit pro ablací prostaty pomocí vaporizace, ale vzhledem k jeho vlnové délce se jednalo o metodu časově náročnou, která neumožňovala ošetření větších adenomů.

Holmiová resekce prostaty Ho LRP: napodobuje klasickou techniku TURP a využívá incizních vlastností Ho:YAG. Prostata je resekovaná v podobě řízků, které jsou následně odstraněny z močového měchýře pomocí Janettova nebo Elikova evakuátoru. V porovnání Ho LRP s VLAP dosahuje holmiový laser lepších výsledků a kratší doby ponechání močového katétru. Nevýhodou Ho LRP je větší technická náročnost na výuku metody (learning curve) než při VLAP technice.

Holmiová enukleace prostaty HoLEP. V současnosti populární a moderní metoda léčby BPH. Princip spočívá v retrogradní enukleaci adenomu prostaty pomocí incizí laseru v úrovni pouzdra prostaty. Adenom uvolněný do močového měchýře je následně nasekán pomocí morcelátoru a tkáň odsáta. Podobně jako u HoLRP se jedná o technicky náročnou metodiku. Výhodou je, že tímto způsobem je možno ošetřit prostaty nezávisle na jejich velikosti.

5. KTP laser v léčbě BPH

Vysokovýkonový Kaliumtitanylfosfátový (KTP) laser (60 W) byl poprvé uveden do klinické praxe v roce 1997 (25, 28). Výhodou KTP laseru je rychlá vaporizace tkáně s nízkou penetrační energií do hlubších vrstev tkáně, a tím pádem nízký stupeň poškození okolí aplikované laserové energie a excelentní hemostáza. Tato fakta umožňují pomocí této metodiky řešit i prostaty velikosti nad 100 gramů. Vzhledem k tomu, že laserová energie

Obrázek 3. 120W Greenlight laser pro fotoselektivní vaporizaci prostaty



generovaná KTP laserem se v závislosti na své vlnové délce selektivně vychytává v hemoglobinu, hovoříme o fotoselektivní vaporizaci prostaty (PVP – photoselective laser vaporization of the prostate). V roce 2003 byla publikována první data týkající se 80 W přístroje, který svým výkonem dále urychluje a usnadňuje provedení vaporizační prostatektomie a poskytuje lepší hemostázu (23). V současné době je na trhu již několik prototypů 120 W přístroje (viz obrázek 3). Další výhodou KTP PVP je možnost použití isotonické iontové irigační tekutiny. V kombinaci s minimálním vstřebáváním proplachu a užití těchto roztoků je prakticky anulováno nebezpečí TUR syndromu. Tento fakt poskytuje pacientům rychlou rekonvalescenci po výkonu.

Závěr

Bez ohledu na klamně jednoduchý popis BPH, vyžaduje soudobá diagnostika komplexní pohled na pacienty s BPH, LUTS, BPE a BOO. Etiologie BPH a LUTS není do dnes stoprocentně známa, ale jako nejpravděpodobnější se jeví teorie hormonální.

Soudobá medicína spolu s technickým rozvojem nabízí jak pacientům, tak lékařům širokou škálu léčebných možností. Pacienti s mírnými až středními potížemi profitují z farmakologické léčby. Pacienti se výraznými LUTS či již komplikovanou subvezikální obstrukcí jsou indikováni k chirurgické léčbě, kde je dnes značný podíl zastoupen mininvazivními postupy.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MSM 0021620819.

MUDr. Jiří Klečka, Ph.D.

Urologická klinika FN v Plzni
Tř. Dr. E. Beneše 13, 305 99, Plzeň
e-mail: kleckaj@fnplzen.cz

Literatura

1. Abrams P. Objective evaluation of bladder outlet obstruction-review. Br J Urol. 1995; 76 (suppl 1): 11–15.
2. Abrams P. In support of pressure-flow studies for evaluating men with lower urinary tract symptoms (editorial) see comments. Urology. 1994; 44: 153–155.
3. American Urological Association Practice Guidelines Committee. AUA guidelines on management of benign prostatic hyperplasia (2003). Chapter 1: diagnosis and treatment recommendations. J Urol. 2003; 170 (2 Pt 1): 530–547.
4. Bautista OM, Kusek JW, Nyberg LM, et al. Study design of the Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) trial. Control Clin Trials. 2003; 24: 224–243.
5. 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 (4 suppl): AS145–AS155.
6. Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. J Urol. 1992; 148: 1549–1557; discussion 1564.
7. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. J Urol. 1984; 132: 474–479.
8. de la Rosette JJ, Froeling FM, Alivizatos G, Debruyne FM. Laser ablation of the prostate: experience with an ultrasound guided technique and a procedure under direct vision. Eur Urol. 1994; 25: 19–24.
9. de la Rosette JJ, Muschter R, Lopez MA, Gillatt D. Interstitial laser coagulation in the treatment of benign prostatic hyperplasia using a diode-laser system with temperature feedback. Br J Urol. 1997; 80: 433–438.
10. de la Rosette JJ, de la Rosette JJ, de Wild MJ, Debruyne FM. Experience with the Ultralase and urolase laser fibers: Is there any difference? World J Urol. 1995; 13: 98–103.
11. Dixon CM. Lasers for the treatment of benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am. 1995; 413–422.
12. Djavan B, Chapple C, Milani S, Marberger M. State of the art on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. Urology. 2004; 64: 1081–1088.
13. Eri LM, Wessel N, Berge V. Test-retest variation of pressure flow parameters in men with bladder outlet obstruction. J Urol. 2001; 165: 1188–1192.
14. Feifer AH, Fleshner NE, Klotz L. Analytical accuracy and reliability of commonly used nutritional supplements in prostate disease. J Urol. 2002; 168: 150–154; discussion 154.

15. Flam T, Spitzepfeil E, Gout A. TULIP: transurethral ultrasound guided laser-induced prostatectomy. *Jd'Urol*(Paris), 99, 1993: 61–66
16. Gilling PJ, Frauendorfer MR. Holmium laser prostatectomy: a technique in evolution. *Curr Op Urol* 8, 1998: 11–15.
17. Gilling PJ, Cass CB, Cresswell MD. The evolution in use of the holmium laser for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *SPIE Proc* 2970, 1997: 448–451.
18. Girman CJ. Population-based studies of the epidemiology of benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol*. 1998; 82(suppl. I): 34–43.
19. Girman CJ, Panser LA, Chut CG, et al. Natural history of prostatism: urinary flow rates in a community-based study. *J Urol*. 1993; 150: 887–892.
20. Girman CJ, Jacobsen SJ, Rhodes T, et al. Association of health-related quality of life and benign prostatic enlargement. *Eur Urol*. 1999; 35: 277–284.
21. Girman CJ, Jacobsen SJ, Tsukamoto T, et al. Health-related quality of life associated with lower urinary tract symptoms in four countries. *Urology*. 1998; 51: 428–436.
22. Gormley GJ, Storer E, Bruskewitz RC, et al. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. *N Engl J Med*. 1992; 327: 1185–1191.
23. Hai MA, Malek RS. Photoselective vaporization of the prostate: initial experience with a new 80 W KTP laser for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Endourol* 2003, 17: 93–96.
24. Kabin JN. Holmium: YAG laser prostatectomy: Results of a US pilot study. *J Endourol* 12, 1999: 575–580.
25. Kuntzman RS, Malek RS, Barrett DM. High-power (60 watt) potassium-titanyl-phosphate laser vaporization prostatectomy in living canines and in human and canine cadavers. *Urology* 49, 1997: 703–708.
26. Lowe FC. Phytotherapy in the management of benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2001; 58(suppl I): 71–76; discussion 76–77.
27. Lowe FC, Dreikorn K, Borkowski A, et al. Review of placebo-controlled trials utilizing phytotherapeutic agents for treatment of BPH. *Prostate*. 1998; 37: 187–193.
28. Malek RS, Barrett DM, Kutzmann RS. High-power potassium-titanyl-phosphate
29. Matsuoka K, Iida S, Tomiyasu K, Shimada A, Suekane S, Noda S. Holmium laser resection of the prostate. *J Endourol* 1998, 12: 279–282. (KTP/532) laser vaporization prostatectomy: 24 hours later. *Urology* 51, 1998: 254–256.
30. McConnell JD. Medical management of benign prostatic hyperplasia with androgen suppression. *Prostate Suppl*. 1990; 3: 49–59.
31. McConnell JD. The pathophysiology of benign prostatic hyperplasia. *J Androl*. 1991; 12: 356–363.
32. McConnell J, Roehrborn C, Bautista O, et al. The long-term effects of doxazosin, finasteride and the combination on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*. 2003; 349: 2385–2396.
33. McCullough DL. Laser prostatectomy: free beam and contact techniques. *Curr Op Urol* 6, 1996: 10–13.
34. Muschter R. Interstitial laser therapy. *Curr Op Urol* 6, 1996: 33–38.
35. Roehrborn CG, Girman CJ, Rhodes T, et al. Correlation between prostate size estimated by digital rectal examination and measured by transrectal ultrasound. *Urology*. 1997; 49: 548–557.
36. Roehrborn C, McConnell J. Etiology, pathophysiology, epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. In: Walsh P, Retik A, Vaughan E, Wein A, eds. *Campbell's Urology*. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2002: 1297–1336.
37. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, et al. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types I and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2002; 60: 434–441.
38. Roehrborn CG, Marks LS, Fenter T, et al. Efficacy and safety of dutasteride in the four-year treatment of men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2004; 63: 709–715.
39. Roehrborn CG, McConnell J, Bonilla J, et al. Serum prostate-specific antigen is a strong predictor of future prostate growth in men with benign prostatic hyperplasia. *PROSCAR long-term efficacy and safety study*. *Urol*. 2000; 163: 13–20.
40. Roehrborn CG, Boyle P, Gould AL, Waldstreicher J. Serum prostate specific antigen (PSA) is a reliable surrogate for prostate volume. *Urology*. 1999; 53: 581–589.
41. Roehrborn CG, Bruskewitz R, Nickel JC, et al. Sustained decrease in incidence of acute urinary retention and surgery with finasteride for 6 years in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2004; 171: 1194–1198.
42. Roehrborn CG, Malice M, Cook TJ, Girman CJ. Clinical predictors of spontaneous acute urinary retention in men with LUTS and clinical BPH: a comprehensive analysis of the pooled placebo groups of several large clinical trials. *Urology*. 2001; 58: 210–216.
43. Roehrborn CG, McConnell JD, Lieber M, et al. Serum prostate specific antigen concentration is a powerful predictor of acute urinary retention and need for prostate related surgery in men with clinical benign prostatic hyperplasia. *PLESS Study Group*. *Urology*. 1999; 53: 473–480.
44. Rosen R, Altwein J, Boyle P, et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol*. 2003; 44: 637–649.
45. Rosen RC, Cappelleri JC, Gendrano N 3rd. The International Index of Erectile Function (IIEF): a state-of-the-science review. *Int J Impot Res*. 2002; 14: 226–244.
46. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, et al. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 1999; 11: 319–326.
47. Rosen RC, Riley A, Wagner G, et al. The International Index of Erectile Function (IIEF): a multi-dimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology*. 1997; 49: 822–830.
48. Russell DVV, Wilson JD. Steroid 5 alpha-reductase: two genes/two enzymes. *Annu Rev Biochem*. 1994; 63: 25–61.
49. Schwinn DA. The role of alpha-adrenergic receptor subtypes in lower urinary tract symptoms. *BJU Int*. 2001; 88(suppl 2): 27–34: discussion 49–50.
50. Schwinn DA, Kwatra MM. Expression and regulation of alpha 1-adrenergic receptors in human tissues. *Adv Pharmacol*. 1998; 42: 390–394.
51. Smith MS, Schambra UB, Wilson KH, et al. Alpha-adrenergic receptors in human spinal cord: specific localized expression of mRNA encoding alpha-adrenergic receptor subtypes at four distinct levels. *Brain Res Mol Brain Res*. 1999; 63: 254–261.
52. United Nations. *World Population Prospects: The 2002 Revision (medium scenario)*. New York: United Nations; 2003.