

KOMBINOVANÁ LÉČBA BENIGNÍ HYPERPLAZIE PROSTATY, ANO ČI NE?

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

Urologická klinika FN a LF UK, Plzeň

Farmakologická léčba mikčních symptomů dolních cest močových (LUTS) při benigní hyperplazii prostaty (BPH) alfalytiky či inhibitory 5 α -reduktázy snížila v minulých 15 letech počet indikací chirurgického výkonu pro BPH, resp. prodloužila čas od prvních symptomů do doby operace. Obě skupiny léků vykazují vysokou účinnost a bezpečnost, což prokazuje množství placebem kontrolovaných, dvojitě zaslepených studií. Vzhledem k rozdílnému mechanismu účinku je logická úvaha o kombinovaném podání těchto preparátů za účelem vyššího terapeutického efektu. Přestože bylo provedeno velké množství klinických studií, vykazují některé chyby, které ovlivňují jejich závěry. Dosud nebylo prokázáno, že by jedna či druhá skupina měla vyšší terapeutický efekt, byť u pacientů s většími prostatami (nad 30 ml) a vyšší hladinou PSA (nad 1,5 ng/ml) se zdá být vhodnější podávání inhibitorů 5 α -reduktázy.

U pacientů s BPH komplikovanou či kombinovanou s hyperaktivním močovým měchýřem (OAB – overactive bladder) se jeví v klinických studiích (již fáze III) kombinace uroselektivních alfalytik s parasimpatolytiky. Ve fázích experimentálního výzkumu na tkáních je možné užití inhibitorů fosfodiesterázy 5 (sildenafil a další) k ovlivnění LUTS způsobených BPH.

Klíčová slova: benigní hyperplazie prostaty, mikční symptomy dolních cest močových, alfalytika, inhibitory 5 α -reduktázy, anticholinergika.

COMBINED THERAPY OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA: YES OR NO?

Medical therapy of lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH) with either alphalytics nor 5 α reductase inhibitors has become the most common treatment choice over the past 15 years, replacing surgical procedures for BPH. Both classes of drugs have demonstrated officiality and safety in numerous placebo controlled, randomized clinical trials. Because of the two different mechanism of action proposed for these two classes of drugs the idea of utilizing both to enhance treatment efficacy appears promising. However, few well conducted trilas are available to adress issue of combination medical therapy of LUTS and BPH, the majority of the data available comming from trials with significant design flaws. Recent evidence suggests superior efficacy of 5 α reductase inhibitors in men with large prostate and higher PSA (Prostatic Specific Antigen) level in terms of symptom and outcome prevention. Very promising combination therapy in patient with BPH and over activ bladder (OAB) seems to be using of uroselective alphalytics with anticholinergics. Experimentally starts to use PDE inhibitors in treatment of LUTS based on BPH.

Keywords: benign prostate hyperplasia, lower urinary tract symptoms, alphalytics, inhibitors of 5 α reductasis, anticholinergics.

Urolog. pro Praxi, 2008; 9(2): 54–60

Úvod

V posledních 10–15 letech se farmakologická léčba stala základem řešení potíží z dolních cest močových způsobených BPH. I přes jasně dané absolutní indikace chirurgické léčby se počet operovaných během posledních 10 let snížil o 60 % (6). Do spektra léků první volby patří antagonisté alfa-adrenoreceptorů a inhibitory 5 α -reduktázy. Opomenout nelze ani relativně široce užívanou fytoterapii, kde však nemáme do současnosti kvalitní klinická data. Poslední skupinu tvoří anticholinergika-spazmolytika, která se dnes používají v kombinaci s alfa-sympatolytiky k potlačení iritačních příznaků při BPH.

BPH má multifaktoriální etiologii, do které jsou zavzaty hormony, růstové faktory a stromálně epiteliální interakce. Jasnými příčinami vzniku BPH jsou stárnutí a přítomnost testikulárních androgenů.

Úloha hormonů v genezi BPH již byla částečně zmíněna. První pokus provedl v 19. století Cabot a White, kteří demonstrovali efekt hormonální ablace kastrací u pacientů s retencí moči. V současné době máme k dispozici různé metody hormonálních manipulací jako např. analoga luteinuvolňujícího hormonu (LHRH analoga) steroidní či nesteroidní antiandrogeny atd. Tyto preparáty mají identický

efekt, ale pro své výrazné vedlejší negativní účinku nejsou v léčbě BPH akceptovatelné.

V současné době je možný pouze jeden druh hormonální terapie, a to pomocí inhibitorů 5 α -reduktázy, které zamezují přeměně biologicky méně aktivního testosteronu (TST) na jeho účinnější formu dihydrotestosteron (DHT) (obrázek 1). Přestože existují dva izoenzymy, tkáň prostaty obsahuje především izoenzym II, který je selektivně blokovan azasteroidem finasteridem. Při zamezení konverze TST na DHT dochází jak k poklesu sérových, tak intraprostatických hladin. Tento stav vede k atrofii glandulárně – epiteliální komponenty tkáně prostaty i v přechodné zóně a následně ke zmenšení objemu prostaty o 20–30 %. Doba účinku inhibitoru 5 α -reduktázy se odhaduje po vysazení na cca 6 let. Po tuto dobu lze pozorovat stacionární velikost prostaty. Opomenout nelze ani vliv inhibitoru 5 α -reduktázy na hladinu PSA, která je snížena na polovinu (10).

Jak již bylo zmíněno, enzym 5 α -reduktáza se vyskytuje ve dvou izoformách. Každá z těchto forem je kódována na jiných genech (29). Isoenzym 1 se vyskytuje především v játrech, kůži, mazových žlázkách a vlasových folikulech. Typ 2 je zodpovědný za virilizaci mužského plodu a vyskytuje se především

v oblasti kůže genitálu, vousech a prostatě (zde je obsažen částečně i izoenzym 1) (4, 22).

Do současnosti bylo vyvinuto více inhibitorů obou forem izoenzymů. Finasterid kompetitivně inhibuje typ 2 izoenzymu 5 α -reduktázy, ale efekt na typ jedna je minimální (1). Sérová hladina DHT je redukována o 65–70 %, a taktéž intraprostatická koncentrace DHT je nižší o 85–90 %. Recipročně však dochází k nárůstu koncentrace TST v prostatické tkáni (22). Sérové hladiny testosteronu jsou na stejné úrovni tak jako před léčbou, tj. nedochází k významnému ovlivnění libida, fertility a sexuálních funkcí. I přes léčbu finasteridem je tkáň prostaty zásobována z 30 % DHT pocházejícím ze séra a z 10 % DHT, který je konvertován izoenzymem typu 1 (33).

Manipulací se steroidní strukturou byl vyvinut dutasterid (GI198745) (obrázek 1). Jedná se o duální inhibitor 5 α -reduktázy, který vykazuje 60x vyšší účinnost vůči izoenzymu 1, ve srovnání s finasteridem a zároveň inhibuje izoenzym 2. Ve studii s 399 pacienty sledující depresi hladiny DHT u pacientů užívajících finasterid, dutasterid a placebo po dobu 24 týdnů bylo dosaženo maximální suprese právě u pacientů užívajících dutasterid s minimální variabilitou v sérových hladinách na rozdíl od finasteridu (5).

V současné době probíhá výzkum na zvířecích modelech, užívající chimerických směsí, které by měly nahradit stávající farmakoterapii (11).

Klinický efekt finasteridu

Klinický efekt finasteridu a bezpečnost léčby byla prokázána v mnoha studiích (2, 18). Finasterid je všeobecně pacienty dobře tolerován. Typické vedlejší negativní účinky, které byly pozorovány v rámci studie PLESS, byly: snížení libida (6,4% versus 3,4% ve skupině s placebem), impotence (8,1% versus 3,7%), snížení objemu ejakulátu (3,7% versus 0,8%), pocity bolestí prsou či návaly horka (16). Při dlouhodobém sledování pacientů došlo k poklesu v četnosti výskytu vedlejších negativních účinků (v průběhu prvního roku léčby) a došlo k vyrovnání snížení libida na 2,6% v obou skupinách. Míra impotence se snížila na 5,1% u finasteridu, zatímco ve skupině s placebem narostla na 5,2%.

Vzhledem ke zmenšování velikosti prostaty při terapii finasteridem dochází k pozitivnímu ovlivnění progresu BPH (2). Velké prospektivní studie (3, 16, 19) prokázaly, že finasterid snižuje incidenci akutní retence moči, a tím snižuje potřebu chirurgické intervence (tabulka 1).

Mezi významné práce patří publikace Boyla a kolektivu (7), který provedl metaanalýzu 2600 pacientů randomizovaných v šesti studiích a zjistil, že efekt finasteridu je závislý na velikosti prostaty. Z léčby finasteridem profitují pacienti s prostatami nad 40 gramů, u nemocných s menšími prostatami je efekt minimální či nulový.

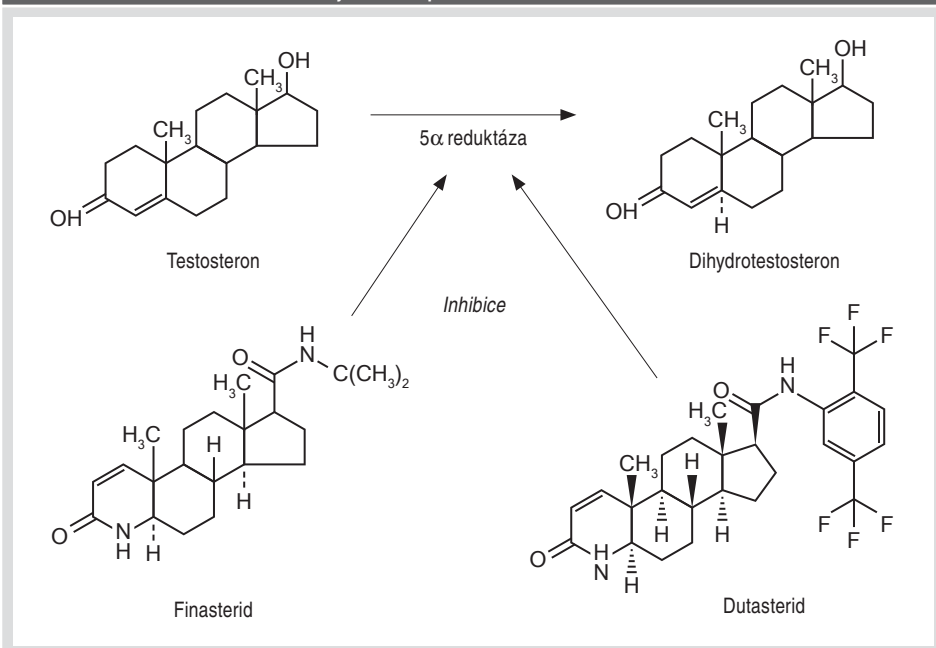
Klinický efekt dutasteridu

První informace o klinickém použití duálního inhibitoru 5 α -reduktázy dutasteridu byly zveřejněny na konferenci Americké urologické asociace v roce 2002 (26). V roce 2002 publikoval Roehrborn a kolektiv shrnutí 3 paralelních, placebem kontrolovaných studií, které zahrnovaly 4325 pacientů. Byly vyčleněny dvě skupiny probandů. Jedna užívala 0,5 mg dutasteridu, druhá placebo. Hlavním vstupním kritériem byla velikost prostaty (> 30 ml) (27).

U pacientů užívajících dutasterid bylo dosaženo prakticky kompletního a konzistentního snížení hladiny DHT. Došlo k poklesu hladiny PSA na polovinu, ale poměr f/t PSA zůstal intaktní. Další analýzy skupiny pacientů potvrdily závislost efektu léčby na velikosti prostaty a hladině PSA. Dutasterid byl pacienty velice dobře tolerován a mezi vedlejší negativní účinky patřily obilgátní erektilní dysfunkce, pokles libida, poruchy ejakulace a gynekomastie.

Dutasterid dosahuje v léčbě BPH stejné kvality jako finasterid a navíc má rychlejší biochemickou odezvu. Ke zlepšení maximálního průtoku moči (Q_{max}) u pacientů léčených dutasteridem došlo

Obrázek 1. Konverze TST na účinnější DHT a působení finasteridu a dutasteridu



Tabulka 1. Redukce rizika akutní retence moči a chirurgické intervence u pacientů léčených finasteridem

Studie	Délka studie		Počet pacientů	Finasterid	Placebo	Relativní redukce rizika	P value
Andersen et al (3)	24 m	retence	2 113	1,1 %	2,7 %	58 %	p < 0,001
		operace	2 109	4,2 %	6,5 %	36 %	p < 0,002
PLESS (16)	48 m	retence	1 524	3 %	7 %	57 %	p < 0,001
		operace	1 516	5 %	10 %	55 %	p < 0,001
PROWESS (14)	24 m	retence	1 524	1 %	2,5 %	59 %	p < 0,001
		operace	1 516	3,5 %	5,9 %	41 %	p < 0,001

po 3 měsících léčby a ke zlepšení v symptomovém skóre za 6 měsíců, zatímco v rámci PLESS studie došlo ke zlepšení Q_{max} po 4 měsících a ke zlepšení symptomů za 8 měsíců. U pacientů s většími prostatami a vyšší hladinou PSA byl efekt léčby lepší (28).

Přestože proběhly srovnávací, randomizované studie dutasteridu versus finasterid, není dodnes zcela jasné, zda přídatný efekt inhibice izoenzymu 1 je výrazným přínosem v léčbě pacientů s BPH, či pouze vede k mírně vyšší četnosti vedlejších negativních účinků.

Alfa-sympatolytika

Mezi nejčastěji užívanou skupinu léků v léčbě BPH patří blokátory alfaadrenergických receptorů. 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 (1, 20, 21, 30, 31, 32). Krátkodobě působící alfa blokátor prazosin se v součas-

né době prakticky již nevyužívá. Většího klinického významu mají dlouhodobě působící alfa blokátory, terazosin, doxazosin, alfuzosin a α_{1D} selektivní blokátor tamsulosin.

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 (9).

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 přerušení léčby.

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

Kombinovaná terapie BPH

Placebem nekontrolované studie

V roce 1995 publikovali Pushkar a kolektiv data 94 pacientů, kteří užívali kombinovanou terapii 5 mg finasteridu spolu s 9,7 mg terazosinu jedenkrát den-

ně. Medián sledování byl 16,1 měsíce. Na základě transrektální sonografie bylo zjištěno snížení objemu prostaty o 17 % a maximální průtok moči se zvýšil z původních 8,4 ml/s na 13,9 ml/s. V rámci IPSS (International Prostate Symptom Score) došlo k poklesu z 18,6 na 10,4. Autoři studie konstatují, že kombinovaná terapie BPH je velice dobře snášena a je optimální volbou léčby takto postižených pacientů (24).

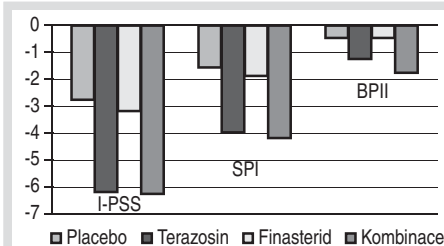
O dva roky později, v roce 1997, stejná skupina autorů referovala v rámci Britské asociace urologických chirurgů (BAUS) o výsledcích studie založené na kombinovaném podání finasteridu a terazosinu s následným vysazením alfalytika u části pacientů (20). Celkem bylo hodnoceno 123 pacientů, kteří dostávali 5 mg finasteridu a 7,4 mg terazosinu. Po 18 měsících kombinované léčby byl terazosin u 103 pacientů vysazen a ponechána 20 členná kontrolní skupina pacientů, která pokračovala v kombinované terapii. Třetí, šestý a dvanáctý měsíc po vysazení alfalytika bylo hodnoceno IPSS a Qmax. 85 % pacientů ve skupině s monoterapií finasteridem zaznamenalo snížení maximálního průtoku v průměru o 40,5 %, taktéž IPSS skóre ve skupině s inhibitory 5 α -reduktázy vzrostlo z 11,5 na 17,6. V kontrolní skupině pacientů zůstalo 17 pacientů s neměnným maximálním průtokem a hodnotou IPSS skóre. Závěr práce konstatuje, že vysazení terazosinu z kombinované léčby vede jak ke zhoršení symptomového skóre, tak maximálního průtoku moči (23).

V roce 2000 informuje Loran a kolektiv v rámci kongresu AUA o studii, ve které srovnává dvě skupiny pacientů. První skupina užívala kombinovanou léčbu 5 mg finasteridu a 6–11 mg terazosinu, druhá byla zcela bez léčby. Na konci dvouletého sledování došlo ve skupině s kombinovanou terapií k poklesu v IPSS skóre z 27,1 na 18,3 a zlepšení kvality života (QoL) z 4,9 na 3,1. Qmax vzrostl ze vstupních 4,1 ml/s na konečných 7,9 ml/s. Z kontrolní skupiny bylo devět sledovaných indikováno k chirurgické léčbě pro zhoršení symptomů a retenci moči, zbytek zůstal bez významnějších změn. Autoři konstatují, že kombinovaná terapie finasteridem a terazosinem je doporučena a vhodná u pacientů, u kterých je jedinou možnou volbou léčby (16).

Výsledky randomizované, dvojité slepé, multicentrické studie publikoval v roce 1998 Debruyne v rámci výzkumné skupiny ALFIN. Pacienti byli rozděleni do tří skupin. První skupina (n = 358) užívala α 1 blokátor alfuzosin v dávce 5 mg dvakrát denně. Druhá skupina (n = 344) dostávala 5 mg finasteridu a třetí skupina (n = 349) byla léčena kombinací výše uvedených medikamentů. Doba sledování byla 6 měsíců. Základními vstupními kritérii bylo IPSS nad 7 a Qmax 5–15 ml/s při objemu více jak 150 ml moči. Při vstupu do studie nevykazovala žádná ze skupin pacientů signifikantní rozdíly. Věk ($63,3 \pm 6,5$ SD), velikost prostaty ($41,2 \pm 24$ SD ml), IPSS ($15,4 \pm 5,5$ SD), Qmax ($9,9 \pm 3,0$ ml/s) a PSA hodnota ($3,2 \pm 2,5$ ng/ml). Z jednotlivých skupin bylo vyřazeno 11 % pacientů léčených alfuzosinem, 15 % pacientů léčených kombinací preparátů a 11 % pacientů léčených finasteridem. Důvodem přerušení léčby, resp. vyřazení ze studie, bylo u tří pacientů ve skupině s alfuzosinem nedostatečný efekt léčby. U zbytku negativní vedlejší účinky. V rámci IPSS skóre byl ve skupině léčených alfablokátozem zaznamenán pokles o 6,1 bodu, ve skupině s finasteridem o 5,2 bodu a ve skupině pacientů s kombinovanou léčbou pokles o 6,1 bodu. Byl zaznamenán signifikantní rozdíl mezi skupinou léčených alfuzosinem versus finasterid $p = 0,001$, a dále rozdíl mezi skupinou s kombinovanou terapií versus skupinou s inhibitory 5 α reduktázy $p = 0,03$. V rámci maximálního průtoku došlo ke zlepšení o 1,8 ml/s ve skupině léčených alfuzosinem dále o 1,8 ml/s u pacientů léčených pouze finasteridem a o 2,3 ml/s u pacientů léčených kombinací. Shrnutí viz tabulka 2.

Podobně jako v mnoha studiích ani v rámci tohoto extenzivního sledování nebylo prokázáno, že by ve skupině pacientů s kombinovanou terapií byl vyšší výskyt vedlejších negativních účinků. Ve skupině pacientů léčených finasteridem byla nejčastěji pozorována impotence (6,7 %). Tato byla však zaznamenána

Graf 1. Srovnání jednotlivých ramen. Terazosin není lepší než finasterid a nejsou ani signifikantní rozdíly mezi skupinou pacientů s kombinovanou léčbou a ramenem užívajícím placebo. (I-PSS – International Prostate Symptom Score, SPI – Symptom Problem Index, BPII – Benign Prostate Intention Index)



i u 2,2% pacientů ve skupině s alfuzosinem. VNÚ ve skupině s alfablokátozem byly zaznamenány u 7,4% pacientů a nejčastěji se jednalo o závratě a bolesti hlavy. Na závěr autoři konstatují, že léčba alfuzosinem je daleko více efektivnější než léčba finasteridem, a že nebyl prokázán aditivní pozitivní efekt v rámci kombinované terapie. Nedostatkem této studie však je, že zde chybělo placebem kontrolované rameno, což poněkud znehodnocuje dosažené závěry (8).

Placebem kontrolované studie

Nejstarší dvojité zaslepenou, placebem kontrolovanou studii je tzv. „Veterans affairs study“, která hodnotí skupiny pacientů užívajících terazosin, finasterid, kombinaci těchto preparátů nebo placebo. Výsledky této studie poukazují na to, že finasterid není lepší než terazosin, a že nejsou ani signifikantní rozdíly mezi skupinou pacientů s kombinovanou léčbou a ramenem užívajícím placebo. Taktéž nebyl prokázán přínos kombinované terapie. Další stratifikace do nevyvážených skupin pacientů nepřinesla změny v konečných výsledcích. V komentářích k této studii bylo nejčastěji zmiňováno, že v rámci této studie byli zařazeni pacienti s relativně malými prostatami, a tudíž se nemohl naplno projevit efekt léčby finasteridem viz graf 1 (15).

PREDICT (Prospective Randomised Doxazosin and Combination Trial). Jedná se o rok trvající studii, čítající 1 089 pacientů. Velikost prostaty při vstupu byla v průměru 36 ml a byla odhadována palpačním vyšetřením. Skupina pacientů léčených doxazosinem či kombinací s finasteridem vykazovala výrazné zlepšení IPSS, kvality života i maximálního průtoku. Skupina pacientů užívajících finasterid nevykazovala signifikantního rozdílu oproti placebo skupině v parametrech Qmax a QoL a byla mírně lepší v celkovém IPSS. Nebyla taktéž prokázána závislost efektu terapie na velikosti prostaty (26).

Ani jedna z výše uvedených, placebem kontrolovaných studií, neprokázala aditivní efekt kombinované terapie BPH, byť u obou je diskutovatelné, zda ve skupině léčené finasteridem či kombinací bylo vůbec

Tabulka 2. Efekt léčby afuzosinem versus finasterid versus kombinovaná léčba

		Před léčbou	Změna	Konec studie
IPSS	Alfuzosin	15,3 ± 5,5	-6,3 ± 5,8	9,0
	Finasterid	15,5 ± 5,2	-5,2 ± 5,7	10,3
	Kombinace	15,6 ± 5,7	-6,1 ± 5,6	9,5
Qmax	Alfuzosin	9,7 ± 2,8	1,8 ± 3,8	11,5
	Finasterid	9,8 ± 2,6	1,8 ± 4,5	11,6
	Kombinace	10,1 ± 3,5	2,3 ± 4,7	12,4
Objem prostaty	Alfuzosin	41,4 ± 25,7	-0,2 ± 14,3	41,2
	Finasterid	40,9 ± 23,5	-4,9 ± 12,4	36,0
	Kombinace	41,1 ± 22,6	-4,3 ± 15,0	36,8

Tabulka 3. Shrnutí výsledků studie MTOPS

Typ léčby	IPSS	Změna Qmax (ml/s) v průběhu studie	AUA skóre	Změna Qmax (ml/s) na konci 4. roku
Doxazosin	-8,3 ± 0,4	3,6 ± 0,3	6,0 p ≤ 0,001	2,5 p ≤ 0,001
Finasterid	-6,6 ± 0,4	1,8 ± 0,3	5,0 p ≤ 0,047	2,2 p ≤ 0,048
Kombinace	-8,5 ± 0,4	3,8 ± 0,3	7,0 p ≤ 0,001	3,7 p ≤ 0,001
Placebo	-5,7 ± 0,4	1,4 ± 0,3	4,0	1,4

dosaženo onoho zmiňovaného „cut-off“ pro velikost prostaty, který je uváděn 40 ml.

MTOPS (Medical Therapy of Prostatic Symptoms Trial). Jedná se o největší a nejdelší multicentrickou, randomizovanou, placebem kontrolovanou, dvojité zaslepenou studii u pacientů s BPH. Jejím cílem studie bylo zjistit, je-li možné ovlivnit progresi BPH oddálit komplikace pomocí finasteridu, doxazosinu, či jejich kombinací v porovnání s placebem. Progrese byla definována jako nárůst o 4 body v rámci AUA-symptomového skóre, retence moči, inkontinence, renální insuficience, či recidivující infekce dolních cest močových. Celkem se této studii zúčastnilo 3 047 pacientů. Vstupní velikost prostaty byla 36 ± 20 ml.

Zásadním výstupem této studie je, že kombinovaná terapie je efektivnější v zabránění progresi onemocnění než monoterapie. Finasterid sám nebo kombinovaná léčba výrazně snižuje riziko retence moči a nutnosti chirurgické intervence. Všechny způsoby léčby pozitivně ovlivňují maximální průtok moči ve srovnání s placebem, ale nejlepších výsledků je dosaženo v rámci kombinované terapie (viz tabulka 3). Výsledky MTOPS studie jsou v kontradiční vůči dvou výše zmíněným studiím. Otázkou zůstává, proč je tomu tak. Vždyť vstupní velikosti prostaty nevykazovaly ani u jedné z prací významných rozdílů? Pravděpodobnou odpovědí je rozdílná délka studií. MTOPS probíhal déle než 4 roky, a tudíž se zdá, že pozitivní efekt finasteridu se projevuje v dlouhodobém časovém horizontu (6).

Recentní práce Jeeteshe a kolektivu z roku 2007 hodnotí validitu kombinované léčby a zamýšlí se nad vhodnými parametry hodnocení. V závěru shrnuje, že v určité skupině pacientů, především s většími prostatami a vyšší hladinou PSA, je vhodná kombinovaná terapie alfalytiky s inhibitory 5α-reduktázy (13).

Ze stejného období pochází práce Johnsona a kolektivu, který hodnotí vliv kombinované terapie

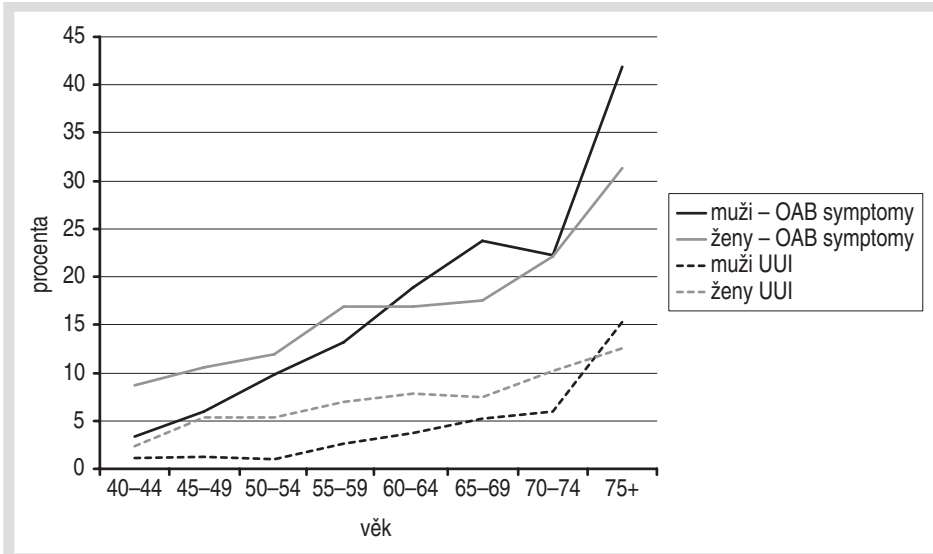
na nykturii. Dochází k závěru, že kombinovaná terapie signifikantně snižuje četnost nočních mikcí, ale srovnání jednotlivých aktivních látek (doxazosin a finasterid) oproti placebo není zcela průkazné (p ≤ 0,20) (14).

Využití anticholinergik-spazmolytik v léčbě symptomů dolních cest močových

Iritální symptomy při BPH lze považovat logicky za hyperaktivitu detruzoru a spadají do skupiny onemocnění, která jsou klasifikována jako hyperaktivní měchýř – OAB (overactive bladder) (přehled incidence OAB viz graf 2). OAB u BPH je buď komplikací subvezikální obstrukce, či se obě choroby náhodně kombinují, což je vzhledem k tomu, že obě onemocnění jsou velmi častá, vcelku logické. Mezi nejčastější anticholinergika-spazmolytika, která tlumí kontraktilitu detruzoru patří oxybutinin, tolterodin, solifenacin a darifenacin. V současné době se jedná o zcela běžně užívané účinné látky v léčbě symptomů OAB. Nejčastější indikací užití anticholinergik-spazmolytik spolu s uroselektivními alfalytiky jsou urgencye až urgentní inkontinence a nykturie. V rámci léčby parasymptolytiky se vyskytují tyto vedlejší nežádoucí účinky: sucho v ústech, modro-červené vidění a obstrukce. Kontraindikací podání anticholinergik-spazmolytik jsou neléčený glaukom s uzavřeným úhlem, poruchy motility žaludku a střeva a pacienti s recidivujícími močovými retencemi.

Na tomto místě je vhodné zmínit práci Hofnera a kolektivu, který hodnotil soubor 741 pacientů s BPH a projevy OAB, léčených 4 mg tolterodinu samotně nebo v kombinaci s alfalytiky. V průběhu 12 týdnů došlo k poklesu IPSS ze 17 na 10 a QoL na 2 z původních 4. Nebyly zaznamenány signifikantní změny rezidia ani maximálního průtoku. (12).

Graf 2. Výskyt OAB dle věku. Je uveden OAB v celkovém procentu, zvláště je vyznačena skupina se závažnější formou s urgentní močovou inkontinencí (UUI)



Závěr

Výsledky MTOPS studie prokazují pozitivní efekt kombinované terapie alfa-sympatolytiky spolu

s inhibitorem 5 α -reduktázy před monoterapií s ohledem na ovlivnění progresu BPH. Starší studie, které neprokázaly výhodu kombinované terapie, mají ne-

достатки ve smyslu krátkodobosti jejich trvání či chybění ramena s placebem. Výsledky MTOPS studie mají jasný dopad v klinické praxi. Nevýhodou kombinované léčby je vyšší finanční zátěž a možnost kombinace nežádoucích účinků obou typů léčby.

Zda-li využití duálních inhibitorů 5 α -reduktázy přinese další zlepšení u pacientů trpících BPH je otázkou dalších klinických studií. V současné době se klade důraz na sledování a hodnocení efektu kombinované terapie alfablokátory s anticholinergiky na iritační příznaky u BPH a pravděpodobně dojde k výraznému nárůstu počtu takto léčených pacientů.

*Práce byla podpořena výzkumným záměrem
MSM 0021620819.*

MUDr. Jiří Klečka, Ph.D.

Urologická klinika LF UK a FN
E. Beneše 13, 305 99 Plzeň
e-mail: kleckaj@fnplzen.cz

Literatura

- 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.
- Andersen JT, Ekman P, Wolf H. Can finasteride reverse the progress of benign prostate hyperplasia? A two year placebo-controlled study. The Scandinavian BPH Study Group. Urology 1995; 46: 631–637.
- Andersen JT, Nickel JC, Marshall VR. Finasteride significantly reduces acute urinary retention and need for surgery in patients with symptomatic benign prostate hyperplasia. Urology 1997; 49: 839–845.
- Aumuller G, Eicheler W, Rennenberg H. Immunocytochemical evidence for differential subcellular localization of 5 alpha reductase isoenzymes in human tissues. Acta Anat (Basel) 1996; 156: 241–252.
- Bartsch G, Rittmaster RS, Klocker H. Dihydrotestosterone and the concept of 5 alpha reductase inhibition in human benign prostatic hyperplasia. World J Urol 2002; 19: 413–425.
- Bort CS, Beiko DT, Nickel JC. Impact of medical therapy on transurethral resection of the prostate: a decade of change. Urology 2001; 57: 1082–1085.
- Boyle P, Gould AL, 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.
- Debruyne FM, Jardin A, Colloï D. Sustained release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostate hyperplasia. European ALFNI Study Group. Eur Urol 1998; 34: 169–175.
- Djavan B, Chapple C, Milani S, Marberger M. State of the art on the efficacy and tolerability of alpha-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. Urology. 2004; 64: 1081–1088.
- Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC. The effect of finasteride in men with benign prostate hyperplasia. The Finasteride Study Group (see Comments). N Engl J Med 1992; 327: 1185–1191.
- Fukuta Y, Fukuda Y, Higashino R. Z-350 a novel compound with alpha 1 adrenoreceptor antagonistic and steroid 5 alpha reductase inhibitory action: pharmacological properties in vivo. J Pharmacol Exp Ther 1999; 290: 1013–1018.
- Hofner K, Burkart M, Jacob G. Safety and efficacy of tolterodine extended release in men with overactive bladder symptoms and presumed non-obstructive benign prostatic hyperplasia. World J Urol. 2007; 25(6): 627–633.
- Jeetesh B, Goldstraw M, Tzortzis K, Kirby R. Finasteride and doxazosin alone or in combination for the treatment of benign prostatic hyperplasia. Expert Opinion in Pharmacotherapy 2007; 8(9): 1337–1344.
- Johnson T, Burrows R, Kusek W. The effect of doxazosin, finasteride and combination therapy on nocturia in men with benign prostatic hyperplasia. J Urol 2007; 178(5): 2045–2050.
- Lepor H, Wiliford WO, Barry MJ. 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.
- 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.
- Marberger MJ. Long Term Effects of finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia. A double blind placebo-controlled, multicenter study. PROWESS Study Group. Urology 1998; 51: 677–686.
- McConnell JD, for the MTOPS Steering Committee. The long term effects of medical therapy on the progression of BPH: results from MTOPS trial (Abstract 1042). J Urol 2002; 167(4, Suppl): 265.
- McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P. 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. N Engl J Med 1998; 338: 557–563.
- McConnell JD. Medical management of benign prostatic hyperplasia with androgen suppression. Prostate Suppl. 1990; 3: 49–59.
- McConnell JD. The pathophysiology of benign prostatic hyperplasia. J Androl. 1991; 12: 356–363.
- Norman RW, Coakes KE, Wright AS, Rittmaster RS. Androgen metabolism in men receiving finasteride before prostatectomy. J Urol 1993; 150: 1736–1739.
- Pushkar D, Kosko J, Loran O. A peak flow and IPSS changes in patients treated with a combination of finasteride and terazosin after withdrawing terazosin. Br J Urol 1997; 80(Suppl): 208.
- Pushkar D, Kosko J, Loran O. A trial of the use of finasteride and terazosin in patients with benign prostate hyperplasia. Urol Nefrol 1995; 4: 32–35.
- Roehrborn C, for the PREDICT Steering Committee and the PREDICT investigators. A double blind comparison of doxazosin and finasteride in symptomatic benign prostatic hyperplasia: a multinational European trial (Abstract). Eur Urol 2000; 37 (Suppl 2): 118.
- Roehrborn CG, Andriole G, Nickel C. Effect of dutasteride, a novel dual 5 alpha reductase inhibitor, on BPH related signs and symptoms (abstract 1043). J Urol 2002; 167: 265.
- Roehrborn CG, Boyle P, Nickel C, Hoefner K. On behalf of the ARIA3001, ARIA 3002 and ARIA3003 study investigators. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5 alpha reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. Urology 2002; 167(Suppl 4): 434–441.
- Roehrborn CG, McDonnell JD, Liber M. Serum prostatic specific antigen concentration is powerful predictor of acute urinary retention and need for surgery in men with clinically benign prostate hyperplasia. The PLESS study group, Urology 1999; 53: 473–480.
- Russel DW, Wilson JD. Steroid 5 alpha reductase: two genes/two enzymes. Annu Rev Biochem. 1994; 63: 25–61.
- 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.
- Schwinn DA, Kwatra MM. Expression and regulation of alpha 1-adrenergic receptors in human tissues. Adv Pharmacol. 1998; 42: 390–394.
- 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.
- Steers WD. 5 Alpha reductases activity in the prostate. Urology 2001; 58(Suppl 6a): 17–24.
- Thigpen AE, Silver RI. Tissue distribution and ontogeny of steroid 5 alpha reductase isoenzyme expression. J Clin Invest. 1993; 92: 903–910.