

ALGORYTM PRAKTYCZNY FARMAKOTERAPII CHORYCH NA ŁAGODNY ROZROST STERCZA (BPH)

A PRACTICAL ALGORITHM FOR MEDICAL THERAPY OF PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA (BPH)

Sławomir Dutkiewicz

Zakład Profilaktyki i Epidemiologii Onkologicznej, Instytut Zdrowia Publicznego
Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Humanistyczno-Przyrodniczego Jana Kochanowskiego w Kielcach
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Sławomir A. Dutkiewicz

STRESZCZENIE

Łagodny rozrost stercza (BPH) jest chorobą powszechną mężczyzn, która określana jest również powiększeniem stercza (EP). Jest chorobą postępującą i w jej przebiegu mogą wystąpić powikłania, np. w postaci całkowitego zatrzymania moczu (AUR), wymagające leczenia chirurgicznego. W artykule przedstawiono własny o charakterze praktycznym algorytm farmakoterapii z omówieniem podstaw etiopatogenezy, diagnostyki i strategii leczenia chorych na BPH. Leczenie farmakologiczne może przebiegać w dwóch zasadniczych kierunkach: pierwszy polega na tym, że blokowanie receptorów alfa-1 adrenergicznych znosi napięcie mięśniówki gładkiej w sterczu i szyi pęcherza; a drugi to – blokowanie 5-alfa-reduktazy jest przyczyną atrofii nabłonka stercza. Liczne badania dowiodły, że w monoterapii i leczeniu skojarzonym obu grup leków stwierdzono poprawę (większą w terapii skojarzonej) w zakresie objawów, jakości życia i wartościach przepływu cewkowego (szczególnie Q max).

Słowa kluczowe: stercz, łagodny rozrost stercza, farmakoterapia, alfa-1 adrenolityki, blokery 5-alfa reduktazy, terapia skojarzona.

SUMMARY

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is a common condition in men and is also referred to enlarged prostate (EP). BPH is too a progressive disorders and maybe complicated for example by acute urinary retention (AUR) and may require surgery. This article reviews etiopathology, diagnosis and treatment strategies for EP, and it presents a practical algorithm for pharmacotherapy of patients with BPH. Pharmacologic treatment of BPH is based on two concepts: first, that alpha-1 adrenergic blockade reduces smooth-muscle tone in the prostate and bladder neck; and second, that 5-alpha-reductase inhibition causes atrophy of prostate epithelium. Studies showed that as monotherapy, both classes of drugs produced improves in symptoms and quality of life and a combination of these drugs improves urinary flow (particulary Qmax.)

Key words: prostate, benign prostatic hyperplasia, medical therapy, alpha-1-adrenolitics, 5-alpha-reductase inhibitors, combination therapy.

WSTĘP

Łagodny rozrost stercza (BPH – benign prostatic hyperplasia) jest najczęstszą chorobą starzejących się mężczyzn, której istota polega na powiększeniu liczby komórek elementów budowy narządu, tj. zrębu i gruczołów strefy przejściowej. Zarówno strefa obwodowa stercza, jak i spoidło przednie są odpychane ku obwodowi przez powstający gruczolak stercza, a rozrost strefy środkowej, ukierunkowany do światła pęcherza moczowego, doprowadza do powstania tzw. płata środkowego gruczolaka [1]. Tkanki zepchnięte stanowią tzw. torebkę chirurgiczną. Rozrost stercza powoduje stopniowy wzrost jego objętości (EP – enlarged prostate) [2].

Mimo że rekomendacje w zakresie diagnostyki i leczenia BPH są dostępne [3], brakuje algorytmu praktycznego stosowania preparatów farmakologicznych.

CEL PRACY

Przedstawienie algorytmu farmakoterapii chorych na BPH własnego autorstwa.

MATERIAŁ I METODY

Materiał stanowiła populacja mężczyzn w wieku powyżej 50. r.ż. chorych na BPH w różnym stopniu zaawansowania choroby. W analizie oparto się na doświadczeniu własnym oraz licznych publikacjach autorów zagranicznych i krajowych.

WYNIKI

Tabela 1. Algorytm farmakoterapii chorych na BPH w zależności od: wieku, objętości gruczołka stercza, nasilenia LUTS, postępu EP i progresji choroby oraz współistnienia innych schorzeń

Pacjent	Objętość stercza	Leczenie
LUTS nieznaczne (IPSS <7), mikcje bez przeszkody, bez – lub ze śladowym zaleganiem moczu po mikcji	VP < 30 ml	Wa-Wa; preparaty roślinne [stała obserwacja, badania okresowo powtarzać]
LUTS średnio nasilone (IPSS > 7), niewielka przeszkoda w mikcji a) chorzy normotensyjni b) chorzy hypotensyjni c) chorzy hipertensyjni Gdy dominują naglące parcia z powodu OAB	Z małą objętością stercza VP < 31 ml	A-1-ADRN (doksazosyna szczególnie o formule XL, alfuzosyna, terazosyna) A-1-ADRN A-1-ADRN (tamsulosyna, alfuzosyna SR lub UNO) A-1-ADRN (doksazosyna, alfuzosyna, terazosyna) ANTCH (oksybutonin, tolterodine, solifenazyna)
Chorzy wymagający szybkiego ustąpienia średnio nasilonych dolegliwości (LUTS) z łagodnym i o średnim natężeniu nadciśnienia tętniczego krwi oraz dla chorych ze schorzeniami, jak: hipercholesterolemia lub/i cukrzyca insulino-niezależna oraz dla chorych niedostatecznie leczonych diuretykami, ACE inhibitorami, beta-blokerami i antagonistami kanałów wapniowych	Z małą objętością stercza VP < 31 ml	A-1-ADRN (doksazosyna, doksazosynaXL, alfuzosyna SR lub UNO, terazosyna)
Pacjenci wymagający szybkiego ustąpienia dolegliwości (LUTS) z niskimi wartościami ciśnienia i normotensyjni lub leczeni skutecznie lekami kardiologicznymi (w tym preparatami przeciwnadciśnieniowymi)	Z małą objętością stercza VP < 31 ml	A-1-ADRN (tamsulosin OCAS, lub MR)
Niewielkie LUTS, nieznaczne stężenie PSA, duża objętość stercza, bez dodatkowych schorzeń	VP > 31 ml	Bloker 5-alfa-reduktazy (5-ARI) – finasteryd, dutasteryd)
Uciążliwe LUTS i/ lub naglące parcia z powodu OAB a) po ustąpieniu uciążliwych LUTS (szczególnie gdy ryzyko progresji – znaczne EP; wiek > 70 lat, IPSS > 14) b) z nasilonymi znacznie dolegliwościami LUTS	Z dużą objętością stercza VP > 31 ml	5-ARI i A-1-ADRN oraz ANTCH 5-ARI lub kontynuować leczenie skojarzone z A-1-ADRN leczenie skojarzone 5-ARI z A-1-ADRN oraz ANTCH
Chorzy z nasilonymi znacznie dolegliwościami LUTS, szczególnie gdy mają naglące parcia z powodu OAB	Z dużą objętością stercza VP > 31 ml	Terapia skojarzona A-1-ADRN i 5-ARI oraz ANTCH z ewentualnym następowym odstawieniem A-1-ADRN i/lub ANTCH
Chorzy z uciążliwymi LUTS, w wieku >70 lat, z ryzykiem progresji	VP > 40 ml	Długotrwała terapia skojarzona A-1-ADRN i 5-ARI oraz ANTCH

Objaśnienia skrótów

A-1-ADRN – alfa-1 adrenolityk; ANTCH – antycholinergetyk; 5-ARI – inhibitor 5-alfa reduktazy; BPH – łagodny rozrost stercza; BPO – przeszkoda podpęcherzowa; EP – powiększenie objętości stercza; IPSS – międzynarodowy kwestionariusz oceny objawów i jakości życia; LUTS – objawy z dolnych dróg moczowych, OAB – pęcherz nadaktywny; VP – objętość stercza; Wa-WA – opcja baczego obserwowania chorego.

Tabela 2. Dane o istotnych cechach preparatów stosowanych w farmakoterapii BPH

Leki z grupy antagonistów alfa-1 adrenergicznych łagodzą lub eliminują przede wszystkim objawy fazy wypełniania pęcherza moczowego	<p>1. <i>Tamsulosyna (MR-modified release oraz OCAS-oral controlled absorption system) oraz leki generyczne</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wskazana jest szczególnie do leczenia chorych z nasilonymi objawami LUTS (o każdej etiologii) bez nadciśnienia tętniczego lub z leczonym skutecznie nadciśnieniem tętniczym lekami kardiologicznymi (najczęściej nie ma wpływu na ciśnienie tętnicze krwi); • Posiada większe powinowactwo do podtypów receptorów alfa 1A i alfa 1D z niską zdolnością wiązania receptorów alfa 1B (blokada podtypu receptorów alfa-1B odpowiedzialna jest za objawy niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego); • W ostrym zatrzymaniu moczu (AUR – acute urinary retention) przed usunięciem cewnika (co najmniej kilka dni) pozwala na uzyskanie spontanicznych mikcji bez cewnika moczowego; w AUR po operacji minimalizuje ryzyko zatrzymania moczu i konieczność cewnikowania chorych po operacjach chirurgicznych; • Stwarza bezpieczną i dobrze tolerowaną terapię niezależnie od wieku chorego; • Redukuje w stopniu znacznym objawy LUTS u chorych na BPH i wykazuje słabsze interakcje z lekami grupy inhibitorów 5-fosfodiesterazy w porównaniu do innych alfa-1 adrenalinyków; • Redukuje zarówno objawy podrażnienia mięśniówki pęcherza moczowego (w tym częstomocz, nykturii i parcia naglące) oraz objawy przeszkody podpęcherzowej oraz poprawia jakość życia; • Wśród objawów niepożądanych zwracają uwagę zaburzenia ejakulacji i rzadkie objawy związane z układem sercowo-naczyniowym. 	
	<p>2. <i>Doksazosyna (np. Cardura, liczne leki generyczne; Cardura XL-preparat o kontrolowanym uwalnianiu substancji czynnej GOTS-gastrointestinal therapeutic system)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosowana jest w leczeniu chorych na BPH normotensyjnych oraz z łagodnym i o średnim natężeniu nadciśnienia tętniczego krwi, a również chorych z dodatkowymi patologiami, jak hipercholesterolemia i/lub cukrzyca insulinoniezależna, obwodowa niewydolność krążenia, działa też antyfibrynolitycznie; • Doksazosyna pozwala na skuteczne leczenie skojarzone z diuretykami, ACE inhibitorami, beta-blokerami i antagonistami kanałów wapniowych u chorych z nadciśnieniem tętniczym. 	
	<table border="0"> <tr> <td data-bbox="311 931 938 1384"> <p>w nadciśnieniu tętniczym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmniejsza ryzyko rozwoju choroby wieńcowej u pacjentów chorych na nadciśnienie tętnicze do 45%; • zmniejsza ryzyko przerostu lewej komory u chorych z nadciśnieniem tętniczym; • poprawia parametry lipidogramu i metabolizm glukozy, pozwala na kontrolę glikemii u chorych z NIDDM; • zmniejsza poziom cholesterolu całkowitego, frakcji miażdżycorodnej LDL, też TG, zwiększa poziom HDL oraz poprawia wskaźnik HDL/CHOLESTEROL; • działa antyfibrynolitycznie oraz poprawia krążenie obwodowe krwi. </td> <td data-bbox="938 931 1449 1384"> <p>u chorych na BPH:</p> <ul style="list-style-type: none"> • skutecznie minimalizuje lub likwiduje objawy z dolnych dróg moczowych LUTS związanych z BPH lub o innej etiologii; • znacznie zwiększa tempo przepływu cewkowego moczu, zmniejsza objawy przeszkody podpęcherzowej oraz objawy podrażnienia mięśniówki pęcherza moczowego; • redukuje istotnie objawy w skalach wyrażonych w punktach o 35-49%; • charakteryzuje ją dobra tolerancja leczenia, poprawia erekcję u chorych; • stężenie max. postaci XL 4 mg jest porównywalne do postaci standardowej leku 1 mg (zbędne jest stopniowanie dawek) i utrzymuje się przez dobę. </td> </tr> </table>	<p>w nadciśnieniu tętniczym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmniejsza ryzyko rozwoju choroby wieńcowej u pacjentów chorych na nadciśnienie tętnicze do 45%; • zmniejsza ryzyko przerostu lewej komory u chorych z nadciśnieniem tętniczym; • poprawia parametry lipidogramu i metabolizm glukozy, pozwala na kontrolę glikemii u chorych z NIDDM; • zmniejsza poziom cholesterolu całkowitego, frakcji miażdżycorodnej LDL, też TG, zwiększa poziom HDL oraz poprawia wskaźnik HDL/CHOLESTEROL; • działa antyfibrynolitycznie oraz poprawia krążenie obwodowe krwi.
<p>w nadciśnieniu tętniczym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmniejsza ryzyko rozwoju choroby wieńcowej u pacjentów chorych na nadciśnienie tętnicze do 45%; • zmniejsza ryzyko przerostu lewej komory u chorych z nadciśnieniem tętniczym; • poprawia parametry lipidogramu i metabolizm glukozy, pozwala na kontrolę glikemii u chorych z NIDDM; • zmniejsza poziom cholesterolu całkowitego, frakcji miażdżycorodnej LDL, też TG, zwiększa poziom HDL oraz poprawia wskaźnik HDL/CHOLESTEROL; • działa antyfibrynolitycznie oraz poprawia krążenie obwodowe krwi. 	<p>u chorych na BPH:</p> <ul style="list-style-type: none"> • skutecznie minimalizuje lub likwiduje objawy z dolnych dróg moczowych LUTS związanych z BPH lub o innej etiologii; • znacznie zwiększa tempo przepływu cewkowego moczu, zmniejsza objawy przeszkody podpęcherzowej oraz objawy podrażnienia mięśniówki pęcherza moczowego; • redukuje istotnie objawy w skalach wyrażonych w punktach o 35-49%; • charakteryzuje ją dobra tolerancja leczenia, poprawia erekcję u chorych; • stężenie max. postaci XL 4 mg jest porównywalne do postaci standardowej leku 1 mg (zbędne jest stopniowanie dawek) i utrzymuje się przez dobę. 	
<p>3. <i>Alfuzosyna (Dolfaz 2,5 mg, SR 5 oraz Uno 10 mg – jedynie te tabletki są o kontrolowanym uwalnianiu substancji aktywnej)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • pozwala na zachowanie funkcji seksualnych i nie stwierdzono występowania wstecznego wytrysku nasienia; • skutecznie minimalizuje uciążliwe objawy LUTS, poprawia tempo przepływu cewkowego moczu; • wykazuje korzystny profil bezpieczeństwa w zakresie działań niepożądanych; • formuła 10 mg zapewnia dobową aktywność leku i przez to nie wymaga stopniowania dawki; • poprawia jakość życia chorych na BPH. 		
<p>Inhibitory 5-alfa reduktazy blokują przejście testosteronu do DHT oraz są skuteczne, gdy objętość stercza jest >31 ml</p>	<p>1. <i>Finasteryd i Dutasteryd – blokujący nie tylko alfa-reduktazę typu 1, ale też typu 2</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmniejsza ryzyko ostrego zatrzymania moczu i interwencji chirurgicznej przez zmniejszenie udziału komponentu statycznego BPO; • zmniejsza objętość gruczołaka stercza o 20-30-%, zmniejsza objawy LUTS związane z BPH i zwiększa tempo przepływu cewkowego; • zmniejsza ryzyko wystąpienia krwimoczu; • obniża DHT w komórkach stercza i wpływa na obniżenie stężenia PSA w surowicy krwi do 50%; • dobra tolerancja; objawy niepożądane obejmują: dysfunkcje seksualne, uczulenia (wysypki skórne). <p>Długotrwałe stosowanie finasterydu zmniejsza o 24,8% ryzyko zachorowania na raka stercza. Stosowanie finasterydu, a więc i terapii skojarzonej w przypadku BPH jest całkowicie bezpieczne.</p>	

DYSKUSJA

Uzasadnienie proponowanego algorytmu oparto na podstawach etiopatogenezy BPH i licznych doświadczeniach klinicystów, w tym własnych. Następstwa patofizjologiczne BPH wynikają z czterech podstawowych czynników [4]:

1. powiększenie objętości stercza – BPE (benign prostatic enlargement);
2. przeszkoda podpęcherzowa – BPO – (benign prostatic obstruction vel BOO – bladder outlet obstruction);
3. zaburzenia czynności mięśnia wypieracza pęcherza moczowego BD – (bladder dysfunction vel detrusor dysfunction DD);
4. objawy ze strony dolnych dróg moczowych – LUTS (lower urinary tract symptoms).

Udział tych czynników jest zmienny u różnych chorych. Przeszkodę podpęcherzową BPO stanowią dwa komponenty – statyczny (określany też mechanicznym), spowodowany przez EP i ucisk na cewkę sterczową, oraz – dynamiczny, powodowany przez napięcie włókien mięśni gładkich zrębu, cewki sterczowej i okolicy szyi pęcherza [2, 4]. Zrąb stercza w gruczolakach powstałych w procesie BPH stanowi tkanka mięśniówki gładkiej, zajmując ok. 60% masy gruczolaka. Komponent dynamiczny odpowiada w połowie za stopień nasilenia oporu w odcinku sterczowym cewki moczowej. Powoduje to, w miarę upływu czasu, liczne dolegliwości oraz niekorzystne następstwa mające również wpływ negatywny na jakość życia. Nieleczony BPH prowadzi do groźnych następstw, jak: przerost i osłabienie mięśnia wypieracza, duże zaleganie moczu po mikcji, zakażenia, krwimocz, kamienie moczowe uchyłki pęcherza moczowego, dysfunkcja czynnościowa i anatomiczna moczowodów, wodonercze, wzrost stężenia PSA w surowicy, niewydolność nerek, a nawet śmierć [1, 2, 5–7].

W zakresie dolegliwości występuje ich zbiór, określany objawami z tzw. dolnych dróg moczowych wynikający z BPH – lower urinary tract symptoms (LUTS) oraz związany z trudnościami opróżniania pęcherza moczowego. LUTS nie są objawami symptomatologicznymi dla BPH. Występują też u chorych z niestabilnością mięśnia wypieracza, dyssenergią wypieraczowo-zwieraczową, zaburzeniami mikcji towarzyszącymi chorobom, jak: cukrzyca, choroba Parkinsona, choroby naczyń, rak stercza, zwężenie cewki moczowej, zakażenia moczu i dróg moczowych. Dlatego po stwierdzeniu LUTS jest konieczne przeprowadzenie badań mających na celu ustalenie ich przyczyny. Pamiętać też należy o braku związku bezpośredniego między objętością stercza a stopniem nasilenia LUTS oraz wielkością przeszkody podpęcherzowej. Zatrzymanie moczu może wystąpić w każdym stopniu zaawansowania choroby.

Może ono mieć charakter nagły lub jest poprzedzone nasileniem dolegliwości LUTS [2, 6–8].

Istnieją różne klasyfikacje zaawansowania klinicznego choroby. Carl-Erich Alken w prosty i praktyczny sposób wyróżnił trzy stopnie zaawansowania klinicznego BPH [7].

Pierwszy stopień – okres podrażnienia (fazy gromadzenia moczu), w którym dominują objawy okresowo przemijających parć naglających na mocz i częstomoczu.

Drugi stopień – okres kompensacji (fazy wydalania moczu). Istniejący wówczas opór cewkowy jest pokonywany w efekcie wzmożonej siły skurczu mięśnia wypieracza pęcherza moczowego. Dominują: częstomocz, słaby strumień moczu, wydłużony czas mikcji, uczucie zalegania moczu w pęcherzu po mikcji.

Trzeci stopień – jest okresem dekompensacji i powikłań – powstają uchyłki rzekome pęcherza moczowego, znaczne zaleganie moczu po mikcji, nawracające i utrzymujące się całkowite zatrzymanie moczu, drogi moczowe górne ulegają poszerzeniu i może dojść do niewydolności nerek.

LUTS dotyczące fazy gromadzenia moczu to – objawy „podrażnieniowe” (częstomocz, konieczność oddawania moczu w czasie snu – zwykle w nocy, naglące parcia na mocz, niemożność powstrzymania mikcji, określane też nietrzymaniem moczu z parcia), oraz dotyczące fazy wydalania moczu z pęcherza moczowego – objawy przeszkodowe (trudności z rozpoczęciem mikcji, spadek siły strumienia moczu, przerywany strumień moczu, wydłużenie czasu oddawania moczu, kropłowanie moczu pod koniec mikcji, uczucie zalegania moczu w pęcherzu i wyciekanie jego kroplami po mikcji). Zatrzymanie moczu zdarza się we wczesnym okresie BPH po przetrzymaniu moczu w pęcherzu lub z powodu obrzęku będącego wynikiem przekrwienia, po spożyciu ostrych przypraw, alkoholu albo zastoju żylnego w miednicy mniejszej, a również zapaleniu stercza [2, 5, 7–10].

Objawy LUTS oraz stopień ich nasilenia można określić przy użyciu kwestionariuszy, np. najczęściej stosowany jest International Prostate Score System – IPSS, pozwalający też na ocenę jakości życia – quality of life (QoL). W zestawie badań diagnostycznych nadal obowiązują: badanie stercza palcem przez odbyt „per rectum” (digital rectal examination – DRE); USG – ultrasonografia przez powłoki brzuszne lub przezodbytnicza z ewentualną biopsją gruczolę krokowego; badania laboratoryjne moczu i krwi; badanie przepływu cewkowego – uroflowmetria i w wybranych przypadkach badanie urodynamiczne. W wyniku tworzącej się i nasilającej przeszkody podpęcherzowej przepływ cewkowy moczu ulega spowolnieniu. Do ustalenia tego zdarzenia służy uroflowmetria i badania urodyna-

miczne z zastosowaniem w szczególnych przypadkach testu przepływowo-ciśnieniowego Abramsa-Griffitha. Dzięki badaniu urodynamicznemu można również określić stopień upośledzenia czynności mięśnia wypieracza pęcherza [2, 7–9]. Badania moczu i krwi są tu podstawowe, a we krwi poza parametrami biochemicznymi – określenie stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA). Interpretacja PSA jest istotna ze względu na konieczność wykluczenia raka stercza oraz stanowi ważny czynnik prognostyczny. Wartości niskie PSA wyrażają małe prawdopodobieństwo zatrzymania całkowitego moczu oraz konieczność leczenia operacyjnego. Udowodniono też, że wyższe wartości stężenia PSA korelują z objętością gruczołaka. U chorych na BPH leczonych inhibitorem 5-alfa reduktazy, stężenie PSA obniża się do 50% wartości rzeczywistych. Równoległe z wiekiem stężenie PSA rośnie proporcjonalnie. Ustalono, że wzrost stężenia PSA rocznie sięga 3%, natomiast objętości stercza ok. 14% u mężczyzn powyżej 40 r.ż. przez 10 lat [7–10].

Wskazania do leczenia chorych na BPH określa się na podstawie stopni uciążliwości LUTS i nasilenia przeszkody podpęcherzowej z ich następstwami [7, 11]. Od 1991 roku ICC (International Consensus Committee) gromadzi wybitnych specjalistów zajmujących się wszelkimi aspektami BPH. Na światowych kongresach, określanych Międzynarodowymi Konsultacjami na temat BPH (International Consultation on BPH), opracowywano zalecenia dotyczące oceny objawów BPH, jakości życia, badań diagnostycznych i metod leczenia [8, 12–15].

Istnieje szerokie spektrum możliwości terapeutycznych chorych na BPH. Między stałą obserwacją Wa-Wa (watchful waiting) a leczeniem zabiegowym istotne miejsce zajmuje leczenie farmakologiczne (obecnie do tej metody kwalifikuje się ponad 80% chorych) [8, 16, 17].

Jeden spośród wybitnych specjalistów na świecie prof. Michael Marberger ocenił, że leczenie skuteczne BPH musi opierać się na wdrożeniu wczesnej terapii. Celem leczenia jest dążenie do złagodzenia objawów LUTS oraz poprawienia jakości życia, a także zapobieżenia powikłaniom związanym z postępem BPH. Dostępne dotychczas i rekomendowane są leki, adrenolityki alfa 1 (A-1-ADRN) i inhibitory 5-alfa-reduktazy (5-ARI). Okazało się również, że obie grupy leków w terapii skojarzonej działają synergicznie. Ponadto pamiętać należy, że przewlekłe i ostre zapalenie stercza – prostatitis stanowią ryzyko progresji BPH [10, 18, 19].

Adrenolityki alfa-1

Pierwszy Marco Caine ze wsp. ponad 30 lat temu zastosował leki z grupy antagonistów receptorów

alfa-adrenergicznych. Współcześnie stosowane A-1-ADRN wywołują blokowanie receptorów alfa-1AR, które pobudza noradrenalina. W efekcie blokowania tych receptorów spada napięcie mięśniówki gładkiej w zrębie stercza, jego torebce, mięszu i szyi pęcherza moczowego [2, 20–22].

Podstawę działania A-1-ADRN stanowią następujące fakty. W czynności skurczowej tkanki mięśniówki gładkiej istotne znaczenie odgrywa układ nerwowy współczulny przez pobudzanie receptorów alfa i beta – adrenergicznych. Przekaznikiem (transmitterem) w synapsach jest noradrenalina. Receptor jest elementem wbudowanym w komórki tkanek, tworząc część struktur lipoproteinowych, szczególnie błon komórkowych. W grupie receptorów alfa adrenergicznych Z. Langer (1974 r.) wyróżnił subtypy alfa 1 oraz alfa 2. Postsynaptyczne receptory alfa-1 adrenergiczne odpowiadają za skurcz mięśni gładkich [23]. W kolejnych badaniach ustalono, że adrenoreceptory (AR), określone alfa-1 H (o dużym powinowactwie do prazosyny, H-high affinity), stanowią grupę złożoną z trzech subtypów. Są to alfa: 1a, 1b, 1d oraz 1A, 1B, 1D (identyfikowane metodą klonowania oraz farmakologicznie).

W sterczu zidentyfikowano jedynie adrenoreceptor alfa-1A i uznano go za specyficzny dla tego narządu [24]. Zasadniczą cechą obecnie stosowanych A-1-ADRN do leczenia chorych na BPH jest ich selektywność w stosunku do receptora alfa-1 określaną uroselektywnością. Pojęcie uroselektywności jest rozważane na trzech poziomach: farmakologicznym, fizjologicznym i klinicznym (Cockett i wsp.) [25–30].

W znaczeniu farmakologicznym oznacza działanie ograniczone wyłącznie do stercza. Największa gęstość alfa-1AR jest w sterczu, ale też w mięśniówce gładkiej innych narządów, np. w naczyniach krwionośnych. Dotychczas nie zidentyfikowano podtypu AR alfa-1, który odpowiadałby wyłącznie za skurcz mięśni gładkich stanowiących komponent dynamiczny przeszkody podpęcherzowej. Dlatego w odniesieniu do uroselektywności farmakologicznej charakter najbardziej urospecyficzny posiada receptor alfa-1A [31–33].

Podstawę uroselektywności fizjologicznej stanowi uroselektywność farmakologiczna i oznacza efekt zniesienia napięcia mięśniówki gładkiej.

Natomiast uroselektywność kliniczną definiuje się jako stosunek potencjału terapeutycznego, mierzonego zmniejszeniem nasilenia LUTS i poprawą mikcji, do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.

W sterczu dominującym receptorem adrenergicznym alfa-1 jest podtyp alfa-1A. Wykazano w badaniach molekularnych, że stanowi on 70% receptorów alfa-1. To nie wyklucza możliwości skurczu mięśni gładkich stercza przez receptory alfa-1B oraz alfa-1D, które stanowią 30% białek receptorowych alfa-1. Spośród grupy leków adrenolityków alfa-1 znanymi

od lat preparatami są pochodne chinazolinowe: prazosyna, terazosyna, doksazosyna, alfuzosyna. Później wprowadzono tamsulosynę, preparat o nieco innej budowie chemicznej. Dlatego ma odmienne właściwości farmakokinetyczne – większe powinowactwo do podtypów receptorów alfa-1A i alfa-1D oraz niską zdolność wiązania z receptorami alfa-1B (odpowiedzialnych za objawy niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego) [28, 34].

Dotychczas nie ma idealnego uroselektywnego A-1-ADRN, a czas półtrwania w godzinach takich leków, jak: prazosyna, terazosyna, doksazosyna, tamsulosyna, alfuzosyna – wynosi odpowiednio: 3; 12; 22; 10; 5. W licznych badaniach klinicznych dowiedziono dużej skuteczności tych preparatów w leczeniu chorych na BPH, chociaż stwierdzono też różnice między tymi lekami, które wynikają z różnej charakterystyki farmakokinetycznej. Przyczyny zróżnicowanego tolerowania i ryzyka działań niepożądanych (omdlenia, hipotensja ortostatyczna, zawroty, bóle głowy, znużenie, przyspieszenie częstości skurczów serca) wynikają z różnego czasu półtrwania. W miarę wydłużania tego czasu działanie blokujące alfa-1 AR w naczyniach krwionośnych jest wolniejsze, zatem ryzyko działań niepożądanych się zmniejsza [7, 28, 29]. Szczególnymi zaletami tej grupy leków są: krótki czas od rozpoczęcia terapii do uzyskania efektu terapeutycznego, niewielkie ryzyko działań niepożądanych, dodatkowe korzystne efekty metaboliczne (obniżenie stężenia lipoprotein LDL, triglicerydów TG z podniesieniem lipoprotein HDL); metabolity mają właściwości antyoksydacyjne – to hamuje utlenianie LDL, tzn. ma działanie przeciwmiażdżycowe; hamowanie agregacji płytek krwi, zmniejszanie przerostu komory lewej; poprawa tolerancji glukozy ze zmniejszeniem oporności na insulinę, poprawa krążenia obwodowego [21, 31–36].

Inhibitory 5-alfa reduktazy

Najdłużej stosowanym 5-ARI jest finasteryd oraz nowszy lek dutasteryd. Leki te mają wpływ na przemianę hormonalną testosteronu. W komórce stercza blokują one enzym 5-alfa-reduktazę (typu 1 oba leki i typu 2 – tylko dutasteryd), a przez to uniemożliwiają wolnemu testosteronowi zmianę w postać aktywną biologicznie, dwuhydropotestosteron (DHT). Skutkuje to spadkiem DHT w sterczu, obniżeniem stężenia PSA w surowicy do 50% oraz zmniejszeniem objętości stercza (minimalizuje komponent statyczny przeszkody) [37–42]. Wykonane m.in. badania PLESS (Proscar Long Term Efficacy and Safety Study) dowiodły, że kuracja (powyżej 6 miesięcy) wpływa na zmniejszenie stężenia DHT o ok. 70% i objętości stercza o 20–30%. Choćby na podstawie badań Lepora, Kirby'ego, i wsp. [43] stwierdzono, że najlepsze wyniki uzyskuje się, gdy objętość stercza jest powyżej

40 ml, a stężenie PSA jest poniżej 1,3 ng/ml. Z kolei w badaniu PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial) trwającym 7 lat wykazano zredukowanie ryzyka raka stercza, ale w badaniu trwającym 4 lata REDUCE (Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events) nie dowiedziono tego działania. Działania niepożądane 5-ARI to zaburzenia erekcji, osłabienie libida, zmniejszenie ilościowe ejakulatu, uczulenia – wysypki skórne [44, 45].

W licznych badaniach klinicznych dowiedziono też, że w terapii skojarzonej 5-ARI (np. finasteryd) oraz A-1-ADRN uzyskuje się korzystniejsze efekty w porównaniu do monoterapii. Te grupy leków stosowane razem działają synergistycznie. Skuteczność ich udowodniono na podstawie wyników siedmioletnich badań MTOPS – Medical Therapy of Prostatic Symptoms. Stosowano u 3047 uczestników finasteryd w dawce 5 mg na dobę z doksazosyną w dawce 4 mg lub 8 mg na dobę. Okazało się, że terapia skojarzona skuteczniej zapobiega progresji objawów klinicznych BPH w porównaniu do monoterapii tymi lekami. Zapobiega też takim następstwom choroby, jak np. całkowite zatrzymanie moczu (AUR – acute urinary retention) i konieczność leczenia chirurgicznego. Udowodniono również, że ryzyko progresji BPH, częstość występowania zatrzymania moczu i konieczność leczenia chirurgicznego zwiększają się proporcjonalnie do wzrostu stężenia PSA oraz objętości stercza [46]. Skuteczność terapii skojarzonej udowodniono też na podstawie wyników badań PREDICT – Prospective European Doxazosin and Combination Therapy oraz SMART (Symptom Management After Reducing Therapy 1), tj. badania kuracji skojarzonej dutasterydu z tamsulosyną [37, 47–49]. Niezależnie do opublikowanych przez grupę (MTOPS) licznych autorów [37, 49] wyników długoterminowych efektów stosowania doksazosyny i finasterydu, w Polsce opublikowano doświadczenia własne [50, 51]. Ponadto przedstawiono wyniki własne po 3 latach leczenia skojarzonego tamsulosyną i finasterydem [52]. Znaczenie i efektywność takiego leczenia są podobne we wszystkich badaniach [53, 54].

Fitoterapia jest stosowana u chorych na BPH z dolegliwościami umiarkowanymi. Leki pochodzenia roślinnego stanowią grupę środków bezpiecznych i dobrze tolerowanych. Zwykle zawierają one fitoestrogeny, z których wyizolowano: flawony, izoflawony i kumostanty. Kolejnymi substancjami są fito- i sitosterole, saponiny, aminy biogenne, kwasy polifenolowe, olejki eteryczne, garbniki. W fitoterapii BPH stosowane są wyciągi z nasion (Cernilton, Permixon), jagód (Bioprost), palmy karłowatej (Strogen), śliwy afrykańskiej (Tadenan), zarodków kukurydzy (Prosterol). Substancjami aktywnymi są kwasy tłuszczowe wolne (np. laurowy, palmitynowy) oraz estry tych kwasów i sterole – szczególnie beta-sitosterol,

flawonidy, kariofeny, lipaza, taniny i cukry Większość preparatów roślinnych ma działanie przeciwpapalne, przeciwozłonkowe, a niektóre wpływają na środowisko hormonalne stercza. Sitosterol ma punkt uchwytu działania lipotropowy. Zmniejsza stężenie cholesterolu i beta lipoprotein w surowicy krwi w wyniku zmniejszonego ich wchłaniania. Wymienione preparaty mogą też regenerować komórki nabłonka stercza, zmniejszać napięcie mięśniówki gładkiej, działają przeciwbakteryjnie [2].

WNIOSKI

Dla mężczyzn z małym sterczem bez objawów uciążliwych, niskim stężeniem PSA można podjąć decyzję o bacznej obserwacji (Wa-Wa) lub polecić preparaty pochodzenia roślinnego.

U mężczyzn z małym gruczolakiem, umiarkowanymi dolegliwościami i niskim stężeniem PSA istnieje znikome ryzyko progresji LUTS, zatrzymania moczu lub leczenia operacyjnego. Jest to kategoria chorych kwalifikująca się do monoterapii adrenolitykiem alfa-1.

U mężczyzn z małym sterczem i uciążliwymi LUTS i niskim stężeniem PSA oraz z podrażnieniem mięśniówki pęcherza moczowego zaleca się adrenolityki alfa-1 lub/i leki antycholinergiczne.

Dla chorych na BPH z dużym gruczolakiem, z nieznanymi LUTS i umiarkowanie podwyższonym stężeniem PSA zalecane są blokery 5-alfa-reduktazy (zapobieganie progresji choroby), a gdy dolegliwości narastają, poleca się leczenie skojarzone z adrenolitykiem alfa-1, również z antycholinergikiem w przypadku przewagi objawów podrażnieniowych. Po ustąpieniu objawów uciążliwych można kontynuować leczenie blokerem 5-alfa-reduktazy lub terapię skojarzoną z adrenolitykiem alfa-1, szczególnie w przypadkach chorych >70 lat i z dużym ryzykiem progresji.

U chorych na BPH z objawami uciążliwymi, dużym gruczolakiem i wyższymi wartościami stężenia PSA powinno się włączyć terapię skojarzoną – inhibitor 5-alfa reduktazy i adrenolityk alfa-1.

PIŚMIENNICTWO

[1] Mc Neal JE. Pathology of benign prostatic hyperplasia: insight into etiology. *Urol Clin N Amer* 1990; 17: 477–486.
 [2] Dutkiewicz S. *Zdrowie mężczyzny, Układ moczowy i płciowy*. Amedic, Warszawa 2002.
 [3] AUA Guideline on Management of Benign Prostatic Hyperplasia (2003). Chapter 1: Diagnosis and

Treatment Recommendation. *J Urol* 2003; 170, 2: 530–547.

[4] Barry M, Cockett ATK, Holtgrewe HL et al. Relationship of symptoms of prostatism to commonly used physiological and anatomical measures of the severity of benign prostate hyperplasia. *J Urol* 1993;150: 351–358.

[5] Radziszewski P, Kozłowski R, Dobroński P. Nieprzyjęcie moczu u chorych na łagodny rozrost stercza. *Przegl Urol* 2007; 8, 3(43): 63–68.

[6] Caine M, Raz S, Ziegler M. Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck. *Br J Urol* 1975; 47: 193–201.

[7] Dutkiewicz S. *Badania nad określeniem czynników warunkujących wybór leczenia farmakologicznego lub chirurgicznego u chorych na łagodny rozrost stercza*. Legraf, Warszawa 1996.

[8] Gades NM, Jacobson DJ, Girman CJ et al. Prevalence of conditions potentially associated with lower urinary tract symptoms in men. *BJU Int*.2005; 95: 549–553.

[9] Denis L, Gryffiths K, Khoury S, Cockett ATK, McConnell J, Chatelian C, Murphy G, Yoshida O (eds). *Proceedings 4, 4-th International Consultation on BPH*, Paris, July 2–5, 1997, Health Publication Ltd 1998.

[10] Kawakami J, Nicke LJC. Acute urinary retention and surgery for benign prostatic hyperplasia the patients perspective. *Can J Urol* 1999; 6: 819–822.

[11] Choong S, Emberton M. Acute urinary retention, *BJU Int* 2000; 85: 186–201.

[12] Djavan B, Chapple C, Milani S, Marberger M. State of the art on the efficacy and tolerability of alpha-1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2004; 64: 1081–1088.

[13] Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girmanc J. Natural history of prostatism, risk factors for acute urinary retention. *J Urol* 1997; 158: 481–487.

[14] Levin RM, Longhurst PA et al. Effect of bladder outlet obstruction on the morphology, physiology and pharmacology of the bladder. *The Prostate* 1990; 3; 9–26.

[15] Jardin A, Andersson KE, Caine M et al. Alpha-blockers therapy in BPH. In: *Proceedings. The 3rd International Consultation on BPH*. Scientific Communications Int. Ltd 1996; 257–27.

[16] Borówka A. Leczenie – uwagi ogólne, kryteria wyboru metody leczenia. W: *Choroby gruczołu krokowego*. Red. A Borkowski, A Borówka. PZWL, Warszawa 1997; 128–134.

[17] *EUA Guidelines Pocket Edition 3, Benign Prostatic Hyperplasia*. Board EUA, Arnhem – the Netherlands, 2005; 4–11.

[18] Madersbracher S, Alivizatos G, Nordling J et al. *Guidelines on assessment, therapy and follow-up of*

men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Przegl Urol* 2006; 7: 50–55.

[19] Kaplan SA. Minimally invasive therapies for benign prostatic hyperplasia in the new millenium: long-term data. *J Urol* 2002; 168: 1661–1665.

[20] Caine M, Pelberg S, Meretyk S. A placebo-controlled double-blind study of the effect of phenoxybenzamine in benign prostatic obstruction. *Br J Urol* 1978; 50: 551–554.

[21] Dutkiewicz S. Efficacy and tolerability of drugs for treatment of benign prostatic hyperplasia. *Int Urol Nephrol* 2001; 32(3): 423–432.

[22] Lepor H, Stoner E. Long-term results of medical therapies for benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol* 1995; 5: 18–24.

[23] Lepor H, Tang R, Meretyk S et al. Alpha-1 adrenoceptor subtypes in the human prostate. *J Urol* 1993; 149–152.

[24] Takeda M, Hatano A, Komeyama T et al. Alpha-1-adrenoceptor subtypes (high,low) in human benign prostatic hypertrophy tissue according to the affinities for prazosin. *Prostate* 1997; 31: 216–222.

[25] Chapple CR. Selective alpha-1 adrenoceptor antagonists in benign prostatic hyperplasia: rationale and clinical experience. *Eur Urol* 1996; 29: 129–144.

[26] Bartch G, Kirby RS, Lepor H. The role of alpha blockers in benign prostatic hyperplasia. *Pharma Libri, Montreal* 1997.

[27] Eri LM, Tveter KJ. Alpha-blockade in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1996; 154: 923–934.

[28] Schulman CC, Cortvriant J, Jonas U et al. Tamsulosin, the first prostate-selective alpha1A-adrenoceptor antagonist; an interim analysis of a multinational, multi-centre open-label study assesing the long-term efficacy and safety in patients with benign prostatic obstruction (symptomatic BPH). *Eur Urol* 1996; 29: 145–154.

[29] Kirby RS, Pool JL. Alpha adrenoceptor blockade in the treatment of benign prostatic hyperplasia: past, present and future. *Br J Urol* 1997; 80: 521–532.

[30] Lepor H. Prostate selectivity of alpha-blockers: from receptor biology to clinical medicine. *Eur Urol* 1996; 29 (1): 12.

[31] Fawzy A, Braun K, Lewis GP, for the Multicenter Study Group: Doxazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia in normotensive patients: a multicenter study. *J Urol* 1995; 154: 105–109.

[32] Dutkiewicz S. Long-term treatment with doxazosin in men with benign prostatic hyperplasia: 10-year follow-up, *Int Urol Nephrol* 2004; 36: 169–173.

[33] Lucacs B, McCarthy C, GrangeJC. QoL BPH Study Group in General Practice: Long-term quality of life in patients with benign prostatic hypertrophy: preliminary results of a cohort survey of 7093 patients

treated with an alpha-1 adrenergic blocker, alfuzosin. *Eur Urol* 1993; 24 (1): 34–40.

[34] Abrams P, Schulman CC, Vaage S and the European Tamsulosin Study Group: Tamsulosin, a selective alpha1c-adrenoceptor antagonist, a randomised, controlled trial in patients with benign prostatic "obstruction" (symptomatic BPH). *Br J Urol* 1995; 76: 325–326.

[35] Buzelin JM, Hebert M, Blondin P and the PRAZALF Group: Alpha blocking treatment with alfuzosin in symptomatic benign prostatic hyperplasi: comparative study with prazosin, *Br J Urol* 1993; 72: 922–927.

[36] Borkowski A. Skuteczność i bezpieczeństwo alfuzosyny stosowanej raz dziennie w dawce 10 mg w grupie 196 mężczyzn z łagodnym rozrostem stercza. *Przegl Urol* 2004; 5, 1 (23): 9–12.

[37] McConnelli D, Roehrborn OM, Bautista GL et al for the Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *The New Engl J of Med* 2003; 349: 2387–2398.

[38] Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC et al. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002; 60: 434–441.

[39] Bartsch G, Rittmaster RS, Klocker H. Dihydrotestosterone and the concept of 5-alpha-reductase inhibition in human benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2000; 37: 367–380.

[40] Andriole GL, Kirby R. Safety and tolerability of the dual 5-alpha-reductase inhibitor dutasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2003; 44: 82–88.

[41] Crea G, Sanfilippo G, Anastasi G et al. Pre-surgical finasteride therapy in patients treated endoscopically for benign prostatic hyperplasia. *Urol Int* 2005; 74: 51–53.

[42] Rosner: Proscarand Propecia – a therapeutic perspective. *J Clin Endocrinology and Metabolism* 2004; 89 (7): 3096–3098.

[43] Kirby RS, Lepor H, Roehrborn CG et al. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. *Urology* 2003; 61: 119–126.

[44] Teillac P. Sympozjum pt. „Era po badaniach MTOPS i PCPT – czy istnieje potrzeba zmian w naszej praktyce klinicznej” – XX Zjazd European Association of Urology, Sztambuł 16.03.2005.

[45] Teillac P, Abrahamsson PA. The role of finasteride in the management of BPH and in the prevention of prostate cancer, *Eur Urol Suppl* 2006; 5: 627.

- [46] Mochtar CA, Kimeney LA, Van Riemsdijk MM et al. Prostate-specific antigen as an estimator of prostate volume in the management of patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia, *Eur Urol* 2003; 44: 695–697.
- [47] Barkin J, Guimaraes M, Jacobi G et al. (SMART Investigator Group): Alpha-blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5-alpha-reductase inhibitor dutasteride. *Eur Urol* 2003; 44, 4: 461–466.
- [48] Baldwin KC, Ginsberg PC, Harkaway RC. Discontinuation of alpha-blockade after initial treatment with finasteride and doxazosin for bladder outlet obstruction. *Urol Int* 2001; 66: 84–88.
- [49] Marberger M. The MTOPS study: new findings, new insights, and clinical implications for the management of BPH. *Eur Urol* 2006; 5: 628–633.
- [50] Dutkiewicz S, Witeska A. Leczenie skojarzone (3 lata) doksazosyną i finasterydem po pięcioletniej monoterapii doksazosyną chorych na łagodny rozrost stercza (BPH), *Prob Lek* 2004; 5/6: 155–157.
- [51] Dutkiewicz S. Wyniki długotrwałego leczenia skojarzonego doksazosyną i finasterydem chorych na łagodny rozrost stercza po pięcioletniej monoterapii doksazosyną. *Studia Medyczne Akademii Świętokrzyskiej* 2007; 7: 19–24.
- [52] Dutkiewicz S. Próba leczenia skojarzonego tamsulosyną i finasterydem (3 lata) chorych na łagodny rozrost stercza. *Lek w Polsce* 2007; 17, 4: 61–64.
- [53] Roehrborn C, Heaton J. Medical management for BPH: The role of combination therapy, *Eur Urol Suppl.* 5, 12: 716–721.
- [54] Fitzpatrick JM. Should combination therapy be standard for benign prostatic hyperplasia?, *Nature Clinical Practice Urology* 2005; 2: 574–575.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Sławomir Dutkiewicz
Zakład Profilaktyki i Epidemiologii Onkologicznej
Wydział Nauk o Zdrowiu UJK w Kielcach
25-317 Kielce, Al. IX Wieków Kielc 19
e-mail: sad1947@wp.pl
tel. 502 025 880