

**Sławomir Dutkiewicz**

Zakład Profilaktyki i Epidemiologii Nowotworów  
Instytut Zdrowia Publicznego  
Wydział Nauk o Zdrowiu Akademii Świętokrzyskiej w Kielcach  
Kierownik Zakładu: dr hab. n. med. Sławomir Dutkiewicz

**WYNIKI DŁUGOTRWAŁEGO LECZENIA SKOJARZONEGO  
DOKSAZOSYNĄ I FINASTERYDEM CHORYCH  
NA ŁAGODNY ROZROST STERCZA PO 5-LETNIEJ  
MONOTERAPII DOKSAZOSYNĄ****STRESZCZENIE**

Łagodny rozrost stercza (BPH) jest chorobą postępującą, mogącą doprowadzić do całkowitego zatrzymania moczu (AUR), a jej powikłania stanowią wskazania do leczenia chirurgicznego.

Badano prospektywnie ocenę efektów leczenia i występowanie AUR u chorych na BPH po 5 latach monoterapii doksazosyną, a następnie przez 6 lat poddawanych skojarzonemu leczeniu doksazosyną i finasterydem.

Porównano wyniki badań 64 chorych na BPH z gruczolakiem o PM > 40 ml po 5 latach monoterapii doksazosyną (4 mg/dobę) z wynikami badań 32 chorych (wiek 69-76 lat, śr. 72 lata) po leczeniu skojarzonym doksazosyną z finasterydem (5 mg/dobę) przez kolejne 6 lat. Badano: objawy kwestionariuszem IPSS,  $Q_{max}$  – maksymalny przepływ cewkowy, PU – objętość moczu zalegającego po mikcji, stężenie PSA – swoistego antygenu sterczowego, a także rejestrowano każde AUR w okresie monoterapii (I) oraz leczenia skojarzonego (II).

Po 6 latach skojarzonego leczenia (II) wyniki 32 chorych na BPH okazały się korzystniejsze od wyników chorych po monoterapii (I). Stwierdzono następujące średnie wartości badanych parametrów, odpowiednio dla I i II – d. (różnica): AUR 16 i 2 chorych – d. 14 (87%); IPSS (pkt.) 13,9 i 9,4 – d. 4,5 (33%);  $Q_{max}$  (ml/s) 8,38 i 11,1 – d. 2,72 (24%); RU (ml) 122 i 90 – d. 32 (26%); PSA (ng/ml) – 3,9 i 2,1 – d. 1,8 (46%); PM (ml) 72,5 i 55,3 – d. 17,2 (23%).

Leczenie skojarzone (doksazosyną i finasterydem) chorych na BPH okazało się korzystniejsze od monoterapii doksazosyną. Wyniki badań sugerują, że długotrwałe leczenie skojarzone zmniejsza ryzyko zatrzymania moczu, będącego następstwem postępu BPH.

**Słowa kluczowe:** łagodny rozrost stercza, doksazosyna, finasteryd, leczenie skojarzone, całkowite zatrzymanie moczu.

**ABSTRACT**

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is a progressive disease and may progress bring to acute urinary retention complete AUR – one of the serious complications which is one of the major indications for surgery. The prospective study determined the incidence of AUR and point to BPH related surgery in patients who received combination treatment doxazosin and finasteride during 6 years and long-term results pharmacotherapy.

The study 64 pts (I) reported after 5 years doxazosin monotherapy (4 mg/day) results and continue 32 pts (II) 6 yrs combination therapy with finasteride (5 mg/day). Patients has enlarged prostate mass PM > 40 ml (present pts aged 69-76 yrs – mean 72 yrs). Changes in parameters like: IPSS (International

Prostate Score System);  $Q_{\max}$  flow-rate; RU – residual urine and serum PSA, were analyzed comparatively between results after 5 yrs monotherapy – (I) and 6 yrs of combination therapy (II).

After 6 yrs combination therapy (II) results are improved in all parameters and compared to 5 yrs monotherapy (I) respectively presents (I and II; d – difference): AUR 16 pts and 2 pts – d. 14 (87%); IPSS (points) 13,9 and 9,4 – d. 4,5 (33%);  $Q_{\max}$  (ml/s) 8,38 and 11,1 – d. 2,72 (24%); RU (ml) 122 and 90 – d. 32 (26%); PSA (ng/ml) 3,9 and 2,1 – d. 1,8 (46%); PM (ml) 72,5 and 55,3 – d. 17,2 (23%).

The combination doxazosin and finasteride therapy patients with BPH show more effective than monotherapy doxazosin. Own study suggests that long-term combination treatment may more reduces the risk of BPH progression such as acute urine retention compared with doxazosin monotherapy.

**Key words:** benign prostatic hyperplasia, finasterid, combination therapy, retention urine completa.

## WPROWADZENIE I CEL PRACY

Łagodny rozrost stercza BPH (benign prostatic hyperplasia) jest chorobą, która postępuje i z czasem wzrasta ryzyko całkowitego zatrzymania moczu AUR (acute urinary retention). Szczególnie powtarzające się AUR stanowią bezwzględne wskazanie do leczenia chirurgicznego. Skuteczne leczenie BPH powinno złagodzić lub wyeliminować objawy pochodzące z dolnego odcinka dróg moczowych (LUTS – lower urinary tract symptoms), poprawić jakość życia (quality of life – QoL) oraz zapobiec powikłaniom związanym z chorobą [1]. W leczeniu farmakologicznym BPH są rekomendowane głównie leki z grupy adrenolityków – alfa-1 oraz inhibitory 5-alfa reduktazy [2]. W początkowym okresie badań klinicznych skojarzonego leczenia preparatami obu grup, lepsze wyniki uzyskiwano w monoterapii adrenolitykami alfa-1 [3, 4]. W kolejnych długotrwałych badaniach wykazano, że skojarzone leczenie omawianymi grupami leków pozwala uzyskać korzystniejsze efekty terapeutyczne w porównaniu do efektów po monoterapii oraz ogranicza znacznie wystąpienie AUR [5, 6].

Wyniki własnych badań prospektywnych oceny klinicznej monoterapii doksazosyną – obserwacje 10-letnie – dowiodły skuteczności leczenia tym preparatem oraz tego, iż blisko połowa chorych na BPH uniknęła w tym czasie leczenia operacyjnego [7]. Natomiast wyniki badań własnych leczenia skojarzonego doksazosyną i finasterydem już po trzech latach wykazały jego większą skuteczność w porównaniu do wcześniejszej monoterapii doksazosyną [8].

Celem pracy jest ocena efektów klinicznych obu typów terapii i porównanie częstości występowania AUR u chorych na BPH po 5 latach monoterapii doksazosyną z chorymi poddawanymi następnie przez 6 lat skojarzonemu leczeniu doksazosyną i finasterydem.

## MATERIAŁ I METODY

Porównano wyniki leczenia prospektywnie badanych 64 chorych na BPH po 5 latach monoterapii (I) doksazosyną (4 mg/dobę), u których masa stercza była powyżej 40 ml i 32 chorych następnie leczonych przez 6 lat terapią skojarzoną (II) – doksazo-

syną z finasterydem – 5 mg/dobę. Zakwalifikowani mężczyźni byli w wieku od 49 lat do 83 lat (śr. 64 lata), po wykluczeniu raka stercza i potwierdzeniu łagodnego rozrostu stercza. Szczegółowe oceny leczenia przedstawiono po 1,5 roku, 3 i 5 latach. Po pierwszym roku 11 chorych z przyczyn finansowych zrezygnowało z badań, chociaż kontynuowali leczenie doksazosyną. Kolejnych 6 chorych zoperowano. Po 5 latach w badanej grupie pozostało 47 chorych. Spośród tych, którzy wcześniej „wypadli” z okresowych badań (ale kontynuowali leczenie doksazosyną) oraz 21 pozostających w cyklu badań, utworzono grupę, która była leczona doksazosyną i finasterydem. Tych 32 chorych było w wieku od 69 do 76 lat (śr. 72 lata). Badano wybrane wskaźniki kliniczne: objawy LUTS (lower urinary tract symptoms) przy użyciu kwestionariusza IPSS (International Prostate Score System); tempo maksymalnego przepływu cewkowego moczu –  $Q_{max}$ ; objętość moczu zalegającego po mikcji – PU; objętość (masę) stercza określoną ultrasonograficznie – PM; stężenie w surowicy PSA (swobodnego antygenu sterczowego) oraz rejestrowano wystąpienie AUR.

Materiał opracowano statystycznie przy użyciu komputera IBMPC – pakietów programów Microsoft Word wersja 6 oraz Excel wersja 5. Obliczano średnie arytmetyczne, odchylenia standardowe i istotności różnic – testem t-Studenta.

## WYNIKI

Różnice poszczególnych badanych wskaźników są statystycznie istotne ( $p < 0,01$ ). Różnica w liczbie chorych, u których wystąpiło AUR między grupami I i II, wynosiła aż 87%; kolejno dla pozostałych wskaźników: w stężeniu PSA – 46%; w zakresie IPSS – 33%; RU – 26%;  $Q_{max}$  – 24% i PM – 23%.

## DYSKUSJA

Łagodny rozrost stercza (BPH) jest chorobą postępującą, w której zwiększa się m.in. ryzyko wystąpienia zatrzymania moczu i uropatii zaporowej. Ustalonymi czynnikami ryzyka progresji BPH są objętość (masa) stercza i stężenie PSA w surowicy krwi, których wartości są przesłankami do wyboru leczenia.

Rekomendowanymi lekami do leczenia BPH są adrenolityki alfa-1 oraz agoniści 5-alfa reduktazy [2]. Farmakoterapia stanowi pierwszy planowy wybór postępowania dla większości chorych z objawami LUTS (lower urinary tract symptoms) wynikających z BPH. Efektami, poza zmniejszeniem nasilenia dolegliwości, jest zmniejszenie ryzyka powikłań i konieczności leczenia zabiegowego.

Ponadto lekiem blokującym receptory alfa-1 adrenergiczne jest np. doksazosyna, która poprawia wrażliwość tkanek na insulinę i korzystnie wpływa na gospodarkę lipidową oraz zwiększa aktywność fibrynolityczną w osoczu, a ponadto nie upośledza wzrodu prącia [2, 4, 5]. Rzadko w kategorii powikłań występują spadki ortosta-

tyczne ciśnienia u chorych normotensyjnych. Zazwyczaj doksazosynę dobrze tolerują chorzy z nadciśnieniem tętniczym krwi. Wprowadzona doksazosyna GITS (gastro – intestinal therapeutic system) uwalnia się równomiernie i minimalizuje przez to działania niepożądane [5].

Agonista 5-alfareduktazy – finasteryd blokuje typ drugi enzymu (głównie występujący w sterczu), powodując obniżenie stężenia DHT dwuhydrotestosteronu w surowicy do ok. 90%. Lek ten jest skuteczny u chorych z objętością stercza ponad 40 ml. Stwierdzono po 12 miesiącach podawania finasterydu zmniejszenie objętości stercza o ok. 19%. W badaniach PLESS oraz MTOPS wykazano też zmniejszenie ryzyka AUR, progresji BPH i zredukowanie konieczności leczenia chirurgicznego. W kategorii działań niepożądanych odnotowano zaburzenia wzrodu prącia u ok. 5% chorych, osłabienie libido i uderzenia gorąca [9, 10]. Opublikowano też badania potwierdzające najlepsze efekty leczenia farmakologicznego BPH metodą terapii skojarzonej wymienionymi powyżej grupami leków, które stosowane razem działają synergicznie [10]. Wyniki badania MTOPS wskazują, iż ryzyko AUR i konieczność leczenia chirurgicznego zwiększają się ze wzrostem stężenia PSA i objętości gruczołu krokowego [10]

Elementami istotnymi w badaniu jest objętość (masa) stercza, która w grupie badań własnych wynosiła powyżej 40 ml, a ponadto długotrwały – sześciolatek czas badania. W pracach, w których nie stwierdzano lepszych efektów leczenia skojarzonego w porównaniu z monoterapią, czas badań był krótki lub nie uwzględniono objętości gruczołu krokowego, która u badanych chorych była niższa niż 40 ml. Tego typu elementy wpłynęły na efekt końcowy badań, a skuteczność skojarzonej terapii okazała się porównywalna ze skutecznością uzyskaną przez grupę przyjmującą placebo [3, 9, 11].

Badania własne 6-letniej skojarzonej terapii (finasteryd + doksazosyna) dotyczyły stosunkowo małej liczebnie grupy, tj. 32 chorych. Jednak jest to próba wystarczająca do wyciągnięcia wniosków wstępnych, ponieważ chorych poddano długoterminowej – 6-letniej obserwacji. W okresie 5 lat monoterapię rozpoczęło 64 chorych, ale po roku 11 z nich zrezygnowało z uczestniczenia w badaniach, 5 zmarło, a u 16 wystąpiło AUR i tych chorych zoperowano. Do leczenia skojarzonego doksazosyną i finasterydem, spełniających warunek objętości gruczolaka powyżej 40 ml, pozostało 32 chorych. W odróżnieniu od badania MTOPS, które trwało ponad 4 lata, obserwacje te były 6-letnie [12]. Ponadto różnica między badaniami własnymi i podobnymi dotyczącymi terapii skojarzonej polega na tym, że badana przez nas grupa chorych na BPH najpierw była leczona przez 5 lat wyłącznie doksazosyną, a następnie rozpoczęto 6-letnie leczenie skojarzone – doksazosyną i finasterydem.

Według grupy badawczej Bartcha, u chorych na BPH z masą stercza powyżej 30 ml oraz stężeniem w surowicy PSA powyżej 1,5 ng/ml leczenie skojarzone adrenolitykiem alfa-1 i blokerem 5-alfa reduktazy zapobiega postępowi progresji tej choroby [13]. Również według grupy Kaplana, ryzyko progresji u takiej kategorii chorych jest zmniejszone co najmniej o 50%, zaś konieczność interwencji chirurgicznej o 70% [10].

Wyniki własnych badań okazały się podobne, są również zbliżone do badań przeprowadzonych przez Koreańczyków [6]. Potwierdza to słuszność farmakologicznego leczenia adrenolitykiem alfa-1 oraz blokerem 5-alfa reduktazy chorych na BPH, szczególnie w wymiarze wieloletniej terapii. Stosowanie terapii skojarzonej finasterydu z doksazosyną skuteczniej niż każdy z tych leków osobno wpływa na zmniejszenie ryzyka progresji BPH i zapobiega AUR oraz konieczności zabiegu operacyjnego.

## WNIOSKI

1. Leczenie skojarzone 6-letnie (doksazosyną i finasterydem) chorych na BPH okazało się korzystniejsze od monoterapii doksazosyną.
2. Wyniki badań sugerują, że długotrwałe leczenie skojarzone zmniejsza istotnie ryzyko zatrzymania moczu w następstwie progresji BPH oraz związaną z tym konieczność leczenia operacyjnego.

## PIŚMIENNICTWO

- [1] Djavan B., Fong Y. K., Harik M. et al.: Longitudinal study of men with mild symptoms of bladder outlet obstruction treated with watchful waiting for four years. *Urology* 2004; 64: 1144-1148.
- [2] Denis L., Griffiths K., Khoury S. et al.: 4<sup>th</sup> International Consultation on BPH. Recommendations of the International Scientific Committee. Health Publ. Ltd. 1998; 669-684.
- [3] Lepor H., Willford W. O., Barry M. J. et al.: The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 533-539.
- [4] Kirby R. S., Roehrborn C., Boyle P. 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.
- [5] Chapple Ch. R.: Pharmacological therapy of benign prostatic hyperplasia lower urinary tract symptoms: an overview for the practising clinician. *BJU Int.* 2004; 94: 738-744.
- [6] Kim Ch. J., Chang H. S., Kim B. K., Park Ch. H.: Long-term results of medical treatment in benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2006; 68: 1015-1019.
- [7] Dutkiewicz S.: Długotrwałe leczenie doksazosyną mężczyzn chorych na łagodny rozrost stercza: obserwacje dziesięcioletnie. *Urol. Pol.* 2003; suppl., 56: 2A, 82-83.
- [8] Dutkiewicz S., Witeska A.: Leczenie skojarzone (3 lata) doksazosyną i finasterydem po pięcioletniej monoterapii doksazosyną chorych na łagodny rozrost stercza (BPH). *Probl. Lek.* 2004; 5/6, 43: 155-157.
- [9] Mc Connell J. D., Bruskewitz R., Walsh P. et al.: For the Finasteride Long-term Efficacy and Safety Study Group: The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 557-563.
- [10] Kaplan S. A., Mc Connell J. D., Roehrborn C. G. et al. for the Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group: Combination therapy with doxazosin and finasteride for benign prostatic hyperplasia in patients with lower urinary tract symptoms and a baseline total prostate volume of 25 ml or greater. *J. Urol.* 2006; 175: 217-220.

- [11] Debruyne F. M., Jardin A., Colloi D.: Sustained – release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur. Urol.* 1998; 34: 169-175.
- [12] Mc Connell J. D., Roehrborn C. G., Baatisto O. M. 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 prostatic hyperplasia. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 2387-2398.
- [13] Bartch G., Fitzpatrick J. M., Schalken J. A. et al.: Consensus statement: the role of prostate – specific antigen in managing in the patient with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.* 2004; 93 (suppl.): 27-29.