

# Léčba benigní hyperplazie prostaty z pohledu praktického lékaře

**MUDr. Marcela Čechová, FEBU**

Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Benigní hyperplazie prostaty je nejčastějším urologickým onemocněním mužů středního a vyššího věku. Diagnostika i léčba benigní hyperplazie prostaty sice patří do ordinace urologa, ale základní znalost etiopatogeneze, symptomatologie a možností léčby by měla usnadnit praktickému lékaři péči o tyto pacienty. Článek shrnuje aktuální možnosti léčby tohoto onemocnění se zaměřením na farmakoterapii.

**Klíčová slova:** benigní hyperplazie prostaty, LUTS, alfablokátory, inhibitory 5-alfa-reduktázy, inhibitory fosfodiesterázy 5, fyto-preparáty.

## Management of benign prostatic hyperplasia in primary care

Benign prostatic hyperplasia represents the most common urological condition among middle-aged and elderly men. Although diagnosis and treatment of benign prostatic hyperplasia belongs to urologist, essential knowledge of pathogenesis, symptomatology and treatment options may facilitate care of these patients. This article summarises contemporary treatment options with focus on pharmacotherapy.

**Key words:** benign prostatic hyperplasia, LUTS, alpha-blockers, 5-alpha-reductase inhibitors, phosphodiesterase 5 inhibitors, phytotherapy.

## Úvod

Termín benigní hyperplazie prostaty (benign prostatic hyperplasia, BPH) označuje nezhoubné zvětšení předstojné žlázy. Zvětšení laloků žlázy vede k utlačení prostatické části močové trubice, a tím ke zhoršení odtoku moči. Klinicky se BPH manifestuje příznaky dolních močových cest (lower urinary tract symptoms, LUTS). Potíže s močením způsobené BPH patří mezi nejčastější důvody návštěvy urologické ordinace a jsou spojeny s negativním dopadem na kvalitu života. Tento článek má za cíl obecné seznámení s problematikou BPH, zejména pak s možnostmi medikamentózní léčby, zaměřuje se tedy na informace využitelné v praxi praktického lékaře.

## Epidemiologie a patogeneze

Incidence a prevalence BPH je významně věkově závislá a představuje nejčastější medicínský

problém stárnoucích mužů. Histologické změny ve smyslu myoadenomatózní hyperplazie prostaty lze prokázat u více než 40 % mužů po 50. roce věku, v osmé dekádě pak u více než 80 % (1). Přesný mechanismus rozvoje BPH není znám, předpokládá se multifaktoriální etiologie s dominantním vlivem hormonální složky. U mužů s BPH byla popsána vyšší hladina androgenů i estrogenů. Androgeny, zejména aktivní metabolit testosteronu – dihydrotestosteron (DHT), stimulují růst prostatických buněk, estrogeny zvyšují počet receptorů pro DHT a potencují tak účinek androgenů.

Prostata je členěna na část stromální a glandulární, která se dále dělí na zónu přechodnou, centrální a periferní (2). Při BPH dochází ke zvětšení žlázek přechodné a periuretrální zóny, hyperplastické laloky promínají do močové trubice, zmenšují její průsvit a způsobují překážku odtoku

ku moči (mechanická obstrukce). Značná část objemu prostaty je tvořena hladkou svalovinou, zvýšení jejího tonu podmiňuje vznik dynamické složky obstrukce. Vzestup výtokového odporu je detruzor močového měchýře zpočátku schopen kompenzovat hypertrofií, později však dochází k fibroelastické degeneraci vedoucí k detruzorové nestabilitě. Toto se projeví sníženou jímavostí měchýře, vznikem polakisurií a urgencí. Dochází k nárůstu postmikčního rezidua, což může vést k chronické retenci moči a vyústit až v renální insuficienci.

## Symptomy

Pro příznaky BPH/LUTS je typický pozvolný nástup, řada nemocných se jim přizpůsobí a mnohdy je ani nevnímá. Závažnost symptomů nekoreluje s velikostí žlázy. Příznaky dělíme na vyprazdňovací (mikční) a jímací (iritační). Mezi

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Marcela Čechová, FEBU, marcelacechova@fnmotol.cz

Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Cit. zkr: Med. praxi 2018; 15(2): 66–70

Článek přijat redakcí: 18. 1. 2018

Článek přijat k publikaci: 16. 2. 2018

**Tab. 1.** Léčba benigní hyperplazie prostaty

Sledování, režimová opatření	
Farmakologická léčba	
<b>Alfablokátory</b> (alfuzosin, doxazosin, silodosin, tamsulosin, terazosin)	
<b>Inhibitory 5-alfa-reduktázy</b> (finasterid, dutasterid)	
<b>Antimuskarinika</b> (oxybutinin, propiverin, trospium, tolterodin, fesoterodin, solifenacin, darifenacin)	
<b>Inhibitory fosfodiesterázy 5</b> (tadalafil)	
<b>Beta3-mimetika</b> (mirabegron)	
<b>Kombinované preparáty</b>	
• alfablokátor + inhibitor 5-alfa-reduktázy	
• alfablokátor + antimuskarinikum	
Fytoterapie	
Chirurgická léčba	
<b>Endoskopické metody</b>	Transuretrální resekce prostaty (TURP) Transuretrální incize prostaty (TUIP)
<b>Miniinvazivní metody</b>	Lasery – holmiová enukleace/resekce prostaty, Green-light laser vaporizace prostaty Termické metody – transurethral needle ablation (TUNA)
<b>Otevřené výkony</b>	Transvezikální prostatektomie (TVPE)

vyprazdňovací příznaky patří oslabení proudu moči, retardace startu mikce, prolongované a přerušované močení, terminální odkapávání, nutnost tlačení při mikci, pocit nekompletního vyprázdnění měchýře a zástava močení. Jímací symptomatologie zahrnuje časté močení (polakisurie), nykturie a urgencye. Právě jímací příznaky bývají nejvíce obtěžující.

V pokročilých případech může obstrukce močové trubice způsobit retenci moči. Akutní retence znamená neschopnost vyprázdnit přeplněný močový měchýř (nutno odlišit od anurie), při chronické retenci zůstávají v měchýři dlouhodobě vysoká postmikční rezidua. V krajních případech může být měchýř trvale naplněný, neplní svou funkci a moč trvale uniká. Retence moči přináší řadu komplikací jako jsou opakované infekce močových cest, tvorba kamenů v měchýři či bilaterální hydronefróza vedoucí až k poškození ledvinových funkcí.

V klinické praxi slouží k hodnocení závažnosti symptomů standardizované dotazníky. Nejpoužívanějším je IPSS (International Prostate Symptom Score).

## Diagnostika

Diagnostika BPH se opírá o zhodnocení subjektivních obtíží pacienta, klinické a laboratorní vyšetření, ultrasonografii a měření proudu moči pomocí uroflowmetrie (UFM).

Zásadní je odběr anamnézy se zaměřením na onemocnění močových cest a komorbiditu s možným vlivem na močové cesty. Neměla by být opomíjena ani otázka sexuálního zdraví, současný výskyt BPH a erektilní dysfunkce je dobře známý.

Klinické vyšetření zahrnuje fyzikální vyšetření břicha (hmatný přeplněný močový mě-

chýř), genitálu a vyšetření prostaty *per rectum*, což je zásadní ke zhodnocení velikosti prostaty (nezvětšená žláza má velikost kaštanu, objem 20–40 ml) a přítomnosti suspektních ložisek podezřelých z karcinomu.

Základní je vyšetření moči chemicky a provedení močového sedimentu (vyloučení infekce, průkaz hematurie). Při opakovaném nálezu hematurie je nezbytné podrobnější urologické vyšetření k vyloučení jiné možné příčiny hematurie (nádory ledvin a močových cest, litíáža). Z laboratorních vyšetření je vhodné stanovení sérové hladiny PSA a volného PSA (odlišení BPH od karcinomu) a renálních funkcí (vyloučení insuficience v důsledku subrenální obstrukce).

Sonograficky se posuzuje stav ledvin, močového měchýře (včetně zhodnocení zbytkového objemu moče) a prostaty. K přesnějšímu zobrazení prostaty slouží transrektální sonografie, pod jejíž kontrolou je možná i biopsie žlázy k histologickému vyšetření.

UFM spočívá v měření objemu vymočené moči a stanovení rychlosti proudu moči.

V některých případech jsou nutná další vyšetření, nejčastěji cystoskopie, urodynamické vyšetření nebo CT vylučovací urografie.

## Léčba

Cílem léčby BPH je zmírnění příznaků, prevence jejich progresu a zabránění vzniku možných komplikací. Vhodný léčebný postup volíme po domluvě s pacientem podle stupně obtíží, výsledků laboratorních a zobrazovacích vyšetření, popřípadě dle UFM. Léčebné postupy v ČR jsou v souladu s doporučenými postupy Evropské urologické společnosti (3). Postupy jsou shrnuty v tabulce 1.

## Sledování, úprava životního stylu

Pozorné sledování (watchful waiting) je vhodné pro pacienty s mírnými až středními obtížemi, které kvalitu jejich života ovlivňují pouze minimálně či vůbec. Možné nežádoucí účinky léků nebo případné komplikace operačních výkonů jsou mnohdy spojeny s vyšším dyskomfortem než příznaky BPH/LUTS. Základem je poučení pacienta a uklidnění, že se nejedná o potíže způsobené nádorovým či jiným závažným onemocněním. Obecně je doporučeno omezení příjmu alkoholických a kofeinových nápojů, dále omezení příjmu tekutin před spaním. Celkový denní přísun tekutin by však neměl být redukován. U pacientů s převažujícími jímacími příznaky je vhodný trénink močového měchýře – techniky k odvedení pozornosti od nucení na močení a tím zlepšení kapacity měchýře. Pravidelné urologické kontroly jsou u pozorného sledování samozřejmostí. U mnoha pacientů zůstávají příznaky stabilní po řadu let, ovšem v případě zhoršení je třeba nabídnout další léčebné možnosti.

## Farmakologická léčba

K farmakoterapii přistupujeme u nemocných s mírnými až středně závažnými příznaky, které narušují kvalitu jejich života. Je zásadní zdůraznit, že se jedná o léčbu dlouhodobou, neřídko doživotní. U mírnějších příznaků volíme monoterapii, v závažnějších případech je výhodné léky kombinovat.

### Alfablokátory

Jedná se o léky první volby. Mechanismus účinku spočívá v relaxaci hladké svaloviny hrdla močového měchýře a prostatické uretry, a tím ve snížení subvezikální obstrukce (4).

Účinnost všech alfablokátorů (alfuzosin, doxazosin, silodosin, tamsulosin, terazosin) je srovnatelná, liší se typem a procentem výskytu nežádoucích účinků. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří ortostatická hypotenze, s níž se setkáváme zejména u preparátů s nízkou uroselektivitou (doxazosin a terazosin) (5). Alfablokátory mohou způsobovat poruchy ejakulace – nejvyšší výskyt retrográdní ejakulace vykazuje silodosin, nejnižší alifuzosin (6). Při operaci katarakty hrozí vznik floppy iris syndromu (syndrom vlájící duhovky), proto by měl být operátor o jejich užívání informován (7).

Alfablokátory vykazují rychlý nástup účinku, plného účinku je dosaženo během několika

týdnů. Při kolísavé intenzitě obtíží je možné i intermitentní podávání. Tyto léky neovlivňují průběh BPH, ani velikost prostaty.

### Inhibitory 5-alfa-reduktázy

Finasterid (inhibitor 5-alfa-reduktázy 2. typu) a dutasterid (inhibitor 5-alfa-reduktázy 1. i 2. typu) jsou představiteli této lékové skupiny vhodné zejména u pacientů se středními až závažnými příznaky a se zvětšenou prostatou. Jejich účinek spočívá v zabránění přeměny testosteronu na DHT v prostatické buňce, což při dlouhodobém užívání vede ke zmenšení objemu žlázy (o 20–30 % po 6 měsících) (3, 8). Oproti alfablokátorům nedochází pouze ke zlepšení symptomatologie, ale i k ovlivnění průběhu onemocnění – snižují riziko akutní retence moči i nutnost operační léčby (9). Užívání inhibitorů 5-alfa-reduktázy je spojeno s poklesem sérové hladiny PSA až o 50 %. Mezi nežádoucí účinky se řadí snížení libida, poruchy ejakulace a erekce.

K dispozici je kombinovaný preparát dutasteridu s tamsulosinem (Duodart®) vhodný pro pacienty se středně závažnými až závažnými symptomy LUTS a zvětšenou prostatou. Tato léková kombinace je účinnější oproti monoterapii v redukci symptomů, rizika progresu BPH i potřeby chirurgické intervence (10, 11). Nevýhodou je vyšší výskyt nežádoucích účinků.

### Antimuskarinika

Tyto přípravky antagonizují účinek acetylcholinu na muskarinových receptorech hladké svaloviny detruzoru s následným snížením jeho kontraktility, což vede ke zmírnění iritačních příznaků.

K nežádoucím účinkům patří zejména možný nárůst postmikčního rezidua vedoucí až k akutní retenci moči, dále sucho v ústech, obtipace a slabost. Pro možnost zhoršení kognitivních funkcí je třeba opatrnosti při jejich podávání u starších pacientů.

V současnosti je k dostání preparát obsahující solifenacin i tamsulosin (Urizia®), který je vhodný při kombinaci jímacích a mikčních příznaků a nedostatečném efektu monoterapie.

### Inhibitory fosfodiesterázy 5

Třebaže jsou inhibitory fosfodiesterázy 5 (PDE5i) primárně využívány v léčbě erektilní dysfunkce, v současné době je hodnocena i jejich prospěšnost v léčbě LUTS. V této indikaci je

od roku 2009 schválen tadalafil 5 mg 1x denně. Předpokládaným mechanismem účinku je snížení tonu hladké svaloviny detruzoru i prostaty a dále zlepšení prokrvení orgánů dolních cest močových. Ke zlepšení mikční symptomatologie dochází již po týdnu, účinek je srovnatelný s alfa1-antagonisty (12).

Nežádoucí účinky tadalafilu jsou mírné, mezi nejčastější se řadí flush, návaly horka, dyspepsie a myalgie. PDE5i jsou kontraindikovány u nemocných užívajících nitráty a při závažných kardiálních komorbiditách.

Tadalafil je vhodný zejména u mladších pacientů s kombinací LUTS a erektilní dysfunkce. Nevýhodou je finanční náročnost léčby, lék není hrazen ze zdravotního pojištění.

### Beta3-mimetika

Tyto léky vyvolávají přímou relaxaci hladké svaloviny detruzoru, jsou tedy vhodné k ovlivnění jímací symptomatologie. Jediným zástupcem je mirabegron (Betmiga®). Mezi jeho nežádoucí účinky se řadí tachykardie, hypertenze, bolesti hlavy a zvýšené riziko vzniku infekce močových cest. Přípravek není hrazen ze zdravotního pojištění.

### Fytoterapie

Jedná se o preparáty na rostlinné bázi, v rámci kterých je třeba rozlišovat mezi léčivými přípravky, které prošly registračním procesem pod dohledem SÚKL, a prostými doplňky stravy. Léčba příznaků BPH/LUTS přírodními preparáty se dlouhodobě těší velké oblibě, k čemuž jistě přispívá i fakt, že většina těchto preparátů je volně prodejná bez nutnosti návštěvy lékaře. Přesný mechanismus účinku není znám, předpokládá se zejména protizánětlivý a antiedematózní účinek, dále inhibiční účinek na enzym 5-alfa-reduktázu a další růstové faktory (3). Nejčastěji užívané jsou výtažky ze semen tykve obecné (*Cucurbita pepo*), plodů trpasličí palmy *Serenoa repens* (synonymum *Sabal serrulata*), z kůry africké švestky (*Pygeum africanum*), jihoafrické hvězdčicovité trávy (*Hypoxis rooperi* – South African star grass), kopřivy dvoudomé (*Urtica dioica*) nebo vrbovky malokvěté (*Epilobium parviflorum*), mnohdy v kombinaci. Fytopreparáty jsou velmi dobře tolerované, s minimem nežádoucích účinků. Vzhledem k velké heterogenitě této skupiny a variabilnímu zastoupení účinné látky není účinnost fytofarmak bezpečně ověřena robust-

ními studiemi a nelze vydat jasná doporučení a klinické postupy k jejich užívání (3). I přesto se pro praktického lékaře jedná o jednu z mála dostupných léčebných možností, kterou může doporučit svým pacientům s mikčními obtížemi ještě před návštěvou specialisty.

### Chirurgická léčba

Chirurgická léčba je vyhrazena pro pacienty refrakterní k farmakoterapii, tedy při opakovaných retencích moči, recidivujících infekcích či hematurii, při cystolitíaze, patologických změnách na ledvinách a močových cestách. V ČR každoročně podstoupí chirurgickou léčbu více než pět tisíc pacientů s BPH. Využívají se metody endoskopické, otevřené i miniinvasivní, a to v závislosti na pokročilosti stavu BPH, celkovém stavu a komorbiditách pacienta.

Standardem chirurgické léčby u pacientů s velikostí prostaty 30–80 ml je transuretrální resekce prostaty (TURP). Endoresektor se zavádí přes močovou trubici a pomocí vysokofrekvenčního proudu se resekuje prostatická tkáň. V porovnání s farmakoterapií i miniinvasivními metodami dochází k výraznějšímu zlepšení symptomatologie, nevýhodou je výskyt řady komplikací (13). K nejčastějším patří krvácení, infekce a retence moči, z dlouhodobého hlediska pak retrográdní ejakulace (65 %), erektilní dysfunkce (5 %), únik moči (2 %) nebo vznik zúženin močové trubice (4 %) (3).

U pacientů s menší prostatou je alternativou transuretrální incize prostaty (TUIP), při které se neodstraňuje vlastní prostatická tkáň, provede se pouze discize hrdla měchýře. Pro nižší výskyt pooperačních sexuálních dysfunkcí je vhodná u mladších pacientů.

Miniinvasivní metody představují alternativu k TURP výhodnou hlavně u pacientů s vyšším anesteziologickým rizikem, jejich užití je omezeno na vybraná specializovaná pracoviště. Řadí se sem lasery, termické metody a prostatické stenty.

Otevřená prostatektomie je nejspolehlivější metodou u pacientů s objemem žlázy nad 80 ml. V ČR se nejčastěji provádí enukleace adenomu prostaty přístupem přes močový měchýř – transvezikální prostatektomie.

### Závěr

Přesto, že diagnostika i léčba BPH patří do ordinace urologa, je praktický lékař mnohdy první, kdo se s pacientem s urologickými obtí-

žemi setká. Role praktického lékaře spočívá nejenom v odeslání pacientů s jasnými symptomy onemocnění močových cest ke specialistovi, ale i ve vyslovení suspektní diagnózy u nemocných, kteří přicházejí například v rámci preventivní prohlídky a své obtíže si zatím neuvědomují.

Vzhledem ke stárnoucí populaci lze předpokládat, že pacientů s BPH/LUTS bude v ordinaci praktických lékařů přibývat, a tím se bude zvyšovat i nutnost mezioborové spolupráce. Současně neustále přibývá pacientů s komorbiditami, což zvyšuje nároky na znalost léčiv i jejich interakcí ze strany nejenom specialistů, ale i praktických lékařů.

## LITERATURA

1. Vuichoud C, Louchlin KR. Benign prostatic hyperplasia: epidemiology, economics and evaluation. *Can J Urol.* 2015; 22(Suppl. 1): 1–6.
2. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate.* 1981; 2(1): 35–49.
3. Gravas S, Bach T, Drake M, et al. EAU Guidelines on Treatment of Non-neurogenic male LUTS, 2017. Dostupné z: <https://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/>
4. Michel MC, Vrydag W. Alpha1-, alpha2- and beta-adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate. *Br J Pharmacol.* 2006; 147(Suppl. 2): S88–119.
5. Nickel JC, Sander S, Moon TD. A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of alpha-adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Int J Clin Pract.* 2008; 62(10): 1547–1559.
6. Gacci M, Ficarra V, Sebastianelli A, et al. Impact of medical treatments for male lower urinary tract symptoms due

## Praktické shrnutí

- BPH je nejčastějším urologickým onemocněním mužů po 50. roce života
- Symptomy plíživého charakteru, nutnost podrobného dotazování na klinické příznaky
- Pacienta s mikčními obtížemi, zejména s příznaky možných komplikací, odeslat ke specialistovi-urologovi
- Existuje více léčebných modalit BPH/LUTS, většina pacientů je úspěšně léčena medikamentózně
- Základní poučení o režimových opatřeních – úprava životního stylu, pitný režim, zvážení fytopreparátů

- Ne všichni pacienti s BPH/LUTS vyžadují léčbu, toto rozhodnutí je vždy na urologovi
- Farmakoterapie je dlouhodobá, mnohdy doživotní
- Některé medikamenty užívané k léčbě BPH/LUTS mají významné nežádoucí účinky a kontraindikace
- Nutná zvýšená opatrnost u polymorbidních pacientů, u kterých je třeba myslet na možné interakce jednotlivých užívaných léčiv
- Kontrolní role praktického lékaře – ujišťování se, zda pacient na pravidelné kontroly ke specialistovi dochází a zda dodržuje zvolenou terapii

- to benign prostatic hyperplasia on ejaculatory function: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med.* 2014; 11(6): 1554–1566.
7. Djavan B, Marberger M. Meta-analysis on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 1999; 36: 1–13.
  8. Roehrborn CG, Ray P. Efficacy and tolerability of the dual 5alpha-reductase inhibitor, dutasteride, in the treatment of benign prostatic hyperplasia in African-American men. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2006; 9(4): 432–438.
  9. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, et al. 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(9): 557–563.
  10. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical

- cal outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol.* 2010; 57(1): 123–131.
11. Kaplan SA, Roehrborn CG, McConnell JD, et al. Long-term treatment with finasteride results in a clinically significant reduction in total prostate volume compared to placebo over the full range of baseline prostate sizes in men enrolled in the MTOPS trial. *J Urol.* 2008; 180(3): 1030–1032; discussion 1032–1033.
  12. Oelke M, Giuliano F, Mirone V, et al. Monotherapy with tadalafil or tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an international, randomised, parallel, placebo-controlled clinical trial. *Eur Urol.* 2012; 61(5): 917–925.
  13. Ahyai SA, Gillig P, Kaplan SA, et al. Meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic enlargement. *Eur Urol.* 2010; 58(3): 384–397.