

Srovnání léčby benigní hyperplazie prostaty včera a dnes

MUDr. Slavomír Vachata, MUDr. Jiří Špaček, MUDr. Jaroslav Pacovský, Ph.D., doc. MUDr. Miloš Brodák, Ph.D.
Urologická klinika FN HK a LF UK Hradec Králové

Cílem této práce je zhodnocení změn posledních let v přístupu léčby benigní hyperplazie prostaty (BHP) a symptomů dolních močových cest (LUTS). Hlavní změnou je rostoucí počet pacientů na farmakoterapii a pokles počtů chirurgických výkonů pro tuto diagnózu. Alfalytika jsou účinná, s rychlým nástupem účinku a jsou velmi oblíbená mezi urology a pacienty. Inhibitory 5alfa reduktázy jsou druhou hlavní skupinou léků. Velmi často jsou používána v kombinaci. Hodnotili jsme počty pacientů léčených medikamentózně (n = 4 507), pacienty po transuretrální resekci prostaty (TURP n = 451) a pacienty po transvesikální prostatektomii (TVPE n = 134) za 6 let (2010–2015). Srovnávali jsme počty a výsledky těchto kohort. Zjistili jsme významný nárůst farmakoterapie, pokles chirurgické terapie BHP/LUTS a mírný vzestup počtu TVPE ve srovnání s obdobím 2003–2007.

Klíčová slova: BHP – benigní hyperplazie prostaty, LUTS – symptomy dolních močových cest, alfalytika, 5alfa reduktáza, léčba.

Comparison of therapy benign prostatic hyperplasia yesterday and today

The aim of study is evaluation of trends and changes in management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH)/Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) in recent years. The main change is increasing number of patients on pharmacotherapy and declining surgeries for this. The alfa1-lytics are very effective with rapid onset of effect and are very popular among urologist and patients. The 5alfa inhibitors are the second main drugs. They are used very commonly in combination. We evaluated patients treated by pharmacotherapy (n = 4 507) and patients after transurethral resections of prostate (TURP n = 451) and transvesical prostatectomy (TVPE n = 134) for 6 years (2010–2015). We compared numbers and results these cohorts. We found growth of pharmacotherapy is significant, drop in surgical treatment of BPH/LUTS, slight increase the number of TVPE compared for the period 2003–2007.

Key words: BPH – Benign Prostatic Hyperplasia, LUTS – Lower Urinary Tract Symptoms, alfa-lytics, 5alfa inhibitors, therapy.

Úvod

BHP je histologicky prokázaná diagnóza označující proliferaci buněk hladké svaloviny a epitelálních buněk v přechodné zóně prostaty. BHP je nejčastějším benigním nádorem u mužů ve vyšším věku, můžeme ji histologicky prokázat u více než 50 % šedesátiletých mužů. Ve věku 85 let a více trpí histopatologickou BHP asi 90 % mužů. Klinická manifestace tohoto onemocnění ve formě symptomů dolních močových cest (Lower Urinary Tract Symptoms, LUTS) zhoršuje kvalitu života pacientů. Přesná příčina vzniku tohoto onemocnění není známa. Předpokládá se, že zvětšená prostata přispívá k rozvoji komplexu

symptomů dolních močových cest minimálně dvěma způsoby: 1. prostřednictvím obstrukce výtoku z močového měchýře (Bladder Outlet Obstruction, BOO), která je způsobena zvětšenou prostatickou žlázou (statická komponenta), a 2. v důsledku zvýšeného tonu hladké svaloviny a rezistence ve zvětšené žláze (dynamická komponenta). Hyperaktivita detruzoru přispívá ke vzniku jímacích symptomů v rámci LUTS (1).

Symptomy

Klinicky se BHP manifestuje LUTS, a to jak evakuačními, tak jímacími mikčními a postmikčními příznaky, močovou retencí, nestabilitou

detruzoru, infekcí močových cest, hematurií či dokonce hydronefrózou a renální insuficiencí (2). Mezi mikční (obstrukční) obtíže, které jsou výsledkem uretrální obstrukce vyvolané benigní hyperplazií, patří: ztenčený močový proud, přerušované močení, kolísání intenzity proudu, zapínání břišního lisu během mikce a inkontinence z přetékání. Postevakuační příznaky zahrnují zpoždění startu mikce a pocit nedokonalého vyprázdnění močového měchýře. Jímací (iritační) obtíže, častý doprovod nejen BPE (progredující zvětšování prostaty), ale i hyperaktivního močového měchýře, se projevují polakisurií, nykturií, urgencemi a močovou (urgentní) inkontinencí.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Slavomír Vachata, slavomir.vachata@fnhk.cz

Urologická klinika FN a LF UK Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Urol. praxi 2017; 18(2): 50–53

Článek přijat redakcí: 13. 3. 2017

Článek přijat k publikaci: 6. 4. 2017

Jejich původ se předpokládá v narušené struktuře a funkci svaloviny močového měchýře a prostaty (3).

Léčba BHP/LUTS

Jaká léčebná modalita bude pro pacienta optimální záleží na subjektivních obtížích pacienta, které nám pomůže kvantifikovat mezinárodní skóre prostatických symptomů (IPSS – International Prostate Symptom Score), a na objektivním urologickém nálezu (vyšetření per rektum, ultrazvuk rezidua, uroflowmetrie, hladina PSA atd.).

Pozorné sledování (watchful waiting – WW) a behaviorální léčba

Behaviorální léčba je metoda spočívající v edukaci, uklidnění pacienta a v doporučení změn životního stylu, které mohou LUTS příznivě ovlivnit. U pacientů s mírnými obtížemi může být tato léčba sama o sobě dostačující. Mezi obecná doporučení patří omezení alkoholu a kofeinu pro jejich diuretický a dráždivý efekt. Redukce příjmu tekutin s cílem omezení frekvence močení v době pro pacienta nevhodné (na noc, před cestováním atd.). Zároveň by celkový denní příjem tekutin neměl klesnout pod 1,5 l (4).

Farmakoterapie

Vývoj nových preparátů v léčbě BHP vedl k významné změně poměrů mezi konzervativním a operačním způsobem léčby, a to ve prospěch léčby konzervativní (5). Procento pacientů, kteří dospějí k nutnosti operačního řešení, stále klesá (6, 7).

α-blokátory (antagonista α-adrenoreceptorů, α-lytika)

α1-blokátory (alfuzosin, doxazosin, tamsulosin, terasosin, silodosin) jsou nejpoužívanější skupinou léků v terapii BHP/LUTS. Tyto léky působí na hladkou svalovinu prostaty a hrdla močového měchýře, kde blokádu α1-receptorů vedou k relaxaci hladké svaloviny, a tím k uvolnění dynamické složky obstrukce dolních močových cest. α1-blokátory by měly být podávány mužům se středně těžkými až těžkými LUTS (8).

Inhibitory 5α-reduktázy (5-ARI)

Jsou látky blokující enzym 5α-reduktázu v buňkách stromatu prostaty, který zajišťuje

konverzi testosteronu na dihydrotestosteron (DHT) mající androgenní efekt na prostatu. Tato inhibice vede k indukci apoptózy epiteliálních buněk prostaty, a tím zmenšení objemu prostaty o 15–25 % a k poklesu cirkulující hladiny PSA okolo 50 % po 6 až 12 měsících léčby (2).

5α-reduktáza se vyskytuje ve dvou izoformách. 5α-reduktáza typu 1 s predominantní aktivitou v extraprostatické tkáni, ale také v kůži a v játrech. Její expresní aktivita v tkáni prostaty je minimální. Naopak 5α-reduktáza typu 2 je predominantně exprimována a je aktivní v prostatě. Mezi běžně užívané inhibitory 5α-reduktázy patří finasterid (inhibující pouze izoformu typu 2) a dutasterid (inhibující obě izoformy enzymu). Klinický efekt ve srovnání s placebem je patrný minimálně po 6 až 12 měsících užívání. Vede ke snížení IPSS průměrně o 15–30 %, ke zvýšení Qmax a k již zmíněnému zmenšení objemu prostaty. Ve srovnání s α-blokátory, inhibitory 5α-reduktázy dlouhodobě snižují riziko akutní retence moči a potřeby chirurgického výkonu. V závěru lze shrnout, že k léčbě inhibitory 5α-reduktázy jsou vhodní pacienti se středními až těžkým LUTS a zvětšenou prostatou > 40 ml (2).

Antagonisté muskarinových receptorů (antimuskarinika, anticholinergika)

Jsou látky antagonistující účinek acetylcholinu na muskarinových receptorech (M-cholinoreceptorech) na povrchu buněk hladké svaloviny detruzoru. Výsledkem je inhibice stimulace muskarinových receptorů, a tím snížení kontrakce svalových buněk. Muskarinových receptorů je v lidském organismu více druhů (M1–M5). Na povrchu buněk detruzoru se predominantně exprimují receptoty M2 z 80 % a M3 z 20 %. Nicméně za kontrakci hladké svaloviny detruzoru jsou zodpovědné pouze M3 receptory. Role M2 receptorů zůstává neznámá. Mezi běžně užívaná antimuskarinika patří darifenacin, fesoterodin, oxybutynin, propiverin, solifenacin, tolterodín, trospium. Podání antimuskarinik by mělo být zváženo u mužů se středně těžkými a těžkými LUTS s dominantní jímací symptomatologií (2).

Inhibitory 5-fosfodiesterázy

Mechanismem účinku je udržování ve zvýšené nabídce cGMP (cyklický guanosin monofosfát), který vede k otevření kalciových kanálů s následnou relaxací buněk hladké svaloviny.

K léčbě LUTS by mělo být zváženo u mužů se středně těžkými a těžkými LUTS bez ohledu na erektilní dysfunkci. Mezi inhibitory 5-fosfodiesterázy patří tadalafil (2).

Kombinovaná terapie

Cílem kombinace obou skupin léků je pozitivní ovlivnění symptomů spojením rozdílných mechanismů účinku obou skupin léků.

α-blokátory a inhibitor 5α-reduktázy

Přínos kombinované terapie ve srovnání s monoterapií prokázala nejprve studie MTOPS (Medical Therapy of Prostatic Symptoms), kombinace doxazosinu a finasteridu. Následně byla potvrzena i studií CombAT (Combination of Avodart and Tamsulosin). K této kombinované terapii jsou vhodní pacienti se středními až těžkými LUTS, se zvětšenou prostatou a s vysokou pravděpodobností progresse onemocnění.

α-blokátory a antagonist muskarinových receptorů

Tato kombinovaná terapie je pro pacienty se středními až těžkými LUTS, kdy dosavadní monoterapie byla nedostatečná. Předepisování této dvoukombinace léku by mělo být velmi obezřetné u pacientů s podezřením na subvezikální obstrukci. U takto léčených pacientů je doporučována pravidelná kontrola postmikčního rezidua (2, 3).

Analoga vasopresinu – desmopresin

Desmopresin je syntetický analog antidiuretického hormonu vasopresinu. Tento hormon hraje důležitou roli v regulaci vodního hospodářství organismů. Svým působením na receptory ve sběracích kanálcích ledviny vede k reabsorpci vody, která vede ke snížení objemu vylučované moči. Tento lék byl dlouhá léta využíván k léčbě diabetes insipidus nebo primární noční enurézy u dětí. Desmopresin je možno užít k léčbě LUTS, jehož příčinou je noční polyurie. U pacientů nad 65 let je vhodné zejména na začátku terapie kontrolovat hladinu sodíku v moči pro možný rozvoj hyponatremie. K zásadám bezpečné léčby noční polyurie desmopresinem patří řádné poučení a dobrá spolupráce pacienta, správná indikace k terapii a interní vyšetření k vyloučení jiné příčiny polyurie (9).

Fytoterapeutika

Jedná se o extrakty z různých rostlin, u kterých byl v *in vitro* studiích prokázán léčebný efekt. Předpokládá se protizánětlivý, antian-drogenní či estrogenní efekt těchto látek. Nicméně *in vivo* tento léčebný efekt potvrzen nebyl a mechanismus účinku zůstává neznámý. Mezi nejvíce užívané látky patří tykev obecná (*Cucurbita pepo*), jihoafrická travina (*Hypoxis rooperi*), slivoň africká (*Pygeum africanum*), třapatka nachová (*Echinocea purpurea*), trpasličí palma plazivá (*Serenoa repens*), kopřiva dvoudomá (*Urtica dioica*). V Čechách je jistě nejznámější vrbovka malokvětá (*Epilobium parviflorum*) (10). Fytoterapie může být využita jako alternativní terapie u pacientů s mírnými obtížemi (2).

Chirurgická léčba BHP

Chirurgická léčba je indikována u pacientů po selhání farmakologické léčby, tedy u pacientů s opakovanými retencemi moči, recidivujícími infekcemi močových cest, recidivující makroskopickou hematurií, jejímž zdrojem je prostata, cystolitiazou a patologickými změnami na ledvinách, močovodech či močovém měchýři způsobené subvezikální obstrukcí (2).

TURP (Transurethral Resection of the Prostate)

Je metoda odstranění tkáně prostaty z tranzitorní zóny prostaty přes močovou trubici užitím endoresekční kličky. Poprvé byla provedena již v roce 1932. Cílem je minimalizace subvezikální obstrukce a zmírnění LUTS u pacienta. Metoda TURP zůstává stále zlatým chirurgickým standardem u pacientů se středními až těžkými LUTS a velikostí prostaty mezi 30–60 ml (2).

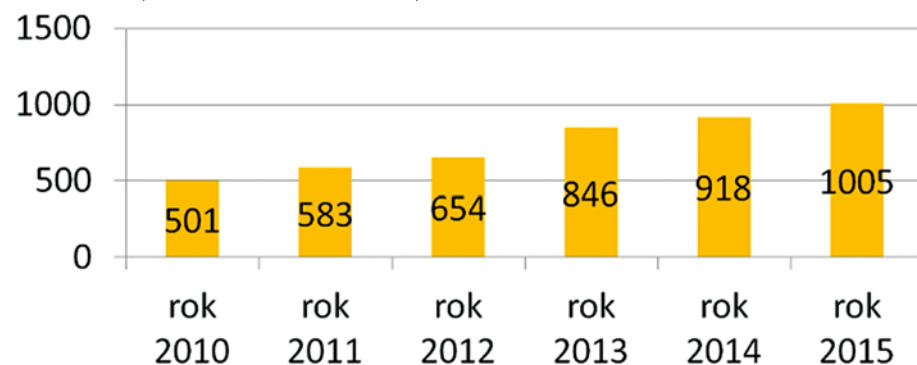
TUIP (Transurethral Incision of the Prostate)

Je metodou pouhého naříznutí parenchymu prostaty a kapsuly incizní kličkou bez odstranění tkáně prostaty. Naříznutí se obvykle provádí na č. 6 či 5 a 7. TUIP je metodou volby u pacientů s LUTS, subvezikální obstrukcí a prostatou do 30 ml bez středního laloku (2).

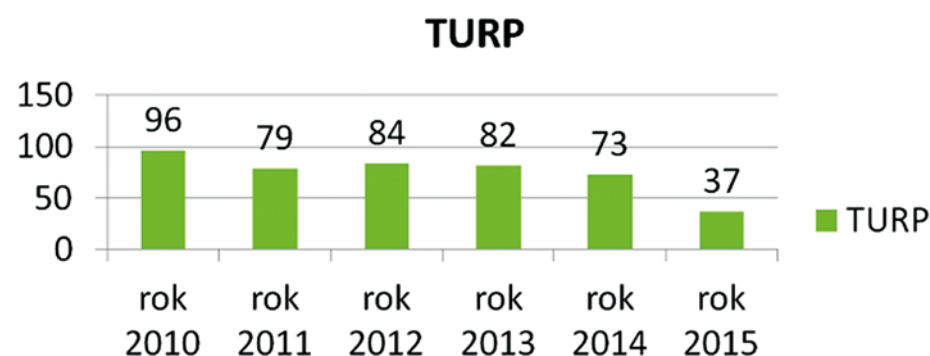
Otevřená prostatektomie

Je chirurgickou metodou volby u pacientů se subvezikální obstrukcí, velikostí prostaty více než 80–100 ml a selháním medikamentózní te-

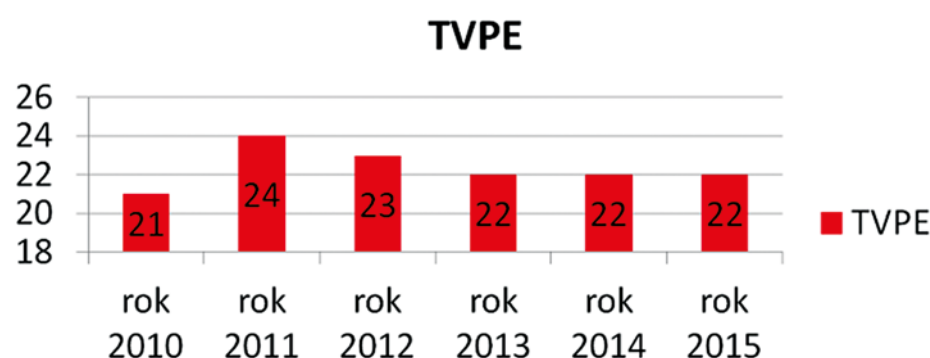
Graf 1. Počet pacientů s BHP a s farmakoterapií ve FN Hradec Králové (rok 2010–2015)



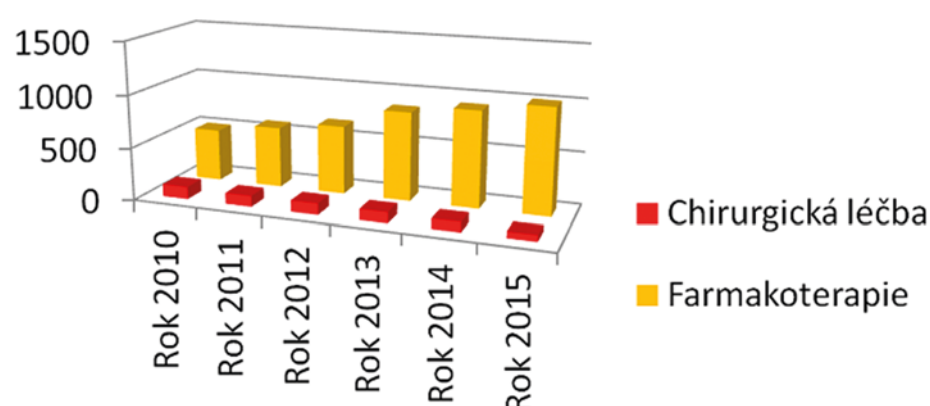
Graf 2. Počet pacientů po TURP ve FN Hradec Králové (rok 2010–2015)



Graf 3. Počet pacientů po TVPE ve FN Hradec Králové (rok 2010–2015)



Graf 4. Srovnání farmakoterapie a chirurgické léčby ve FN Hradec Králové (rok 2010–2015)



rapie. Kontraindikace otevřené prostatektomie je malá fibrózní prostata a přítomnost karcinomu prostaty. Nejčastěji se provádí enukleace adenomu prostaty trasvezikálním (Freyerova operace) či transkapsulárním přístupem (Millinova operace) (2).

TUMT (Transurethral Microwave Thermotherapy)

Transuretrální termoterapie využívá mikrovlnné energie k léčbě prostaty. Účinek termoterapie se vysvětluje snížením uretrálního odporu termokoagulační nekrózou a patrně i termic-

kým poškozením nervových vláken (11). Metoda TUMT dosahuje v ovlivnění symptomů podobných výsledků jako TURP, má nižší morbiditu, má minimální vliv na proud moči. TURP ve srovnání s TUMT vykazuje dlouhodobější efekt léčby (2).

TUNA (Transurethral Needle Ablation)

Je metoda využívající radiofrekvenční vlny o nízké frekvenci. Aktivní elektrodu tvoří dvě jehly vysouvající se z hlavy přístroje při uretroskopii. Jehly se vpichují do tkáně prostaty. Teplota v centru léze je 100–110 °C, kde se vytvoří koagulační nekróza (11). TUNA je alternativní metoda k TURP u pacientů, kteří si TURP nepřejí nebo jsou příliš riziková. Výkon lze provést ve svodné anestezii. Ve srovnání s TURP je významně menší ovlivnění symptomů i délka doby efektu léčby (2).

Laserové metody

Léčby využívají elektromagnetického světelného záření jak k vytváření koagulačních nekroz, tak k vaporizaci tkáně prostaty. Nejpoužívanějším laserem k léčbě prostaty je Ho: YAG laser (2 140 nm) – Holmiový laser a Nd: YAG (532 nm) – KTP laser (zelený laser). Holmiový laser umožňuje jak resekci prostaty (HoLRP), tak enukleaci prostaty (HoLEP) (2). **HoLRP** je metoda, kdy je prostata postupně resekována, drobné resekáty jsou pak vypláchnuty z močového měchýře. Metoda je podobná TURP (2). **HoLEP** je metoda umožňující kompletní enukleaci laloků a jejich morcelaci a aspiraci. Tato metoda je nezávislá na velikosti prostaty, je alternativou k otevřené enukleaci prostaty (2). **KTP laser (zelený laser)** je metodou, kdy laserová energie generovaná KTP laserem se v závislosti na své vlnové délce selektivně vychytává v hemoglobinu, hovoříme o fotoselektivní vaporizaci prostaty (12). V prostatické tkáni vzniká kavita podobně jako při TURP. Metoda neumožňuje histologické vyšetření prostatické tkáně. Ve srovnání s TURP má však výraznější a delší pooperační iritační obtíže (11).

LITERATURA

1. Lukeš M, Novotný T. Současná farmakoterapie benigní hyperplazie prostaty. *Remedia* [online] 2014; 6(12). Dostupný z: <http://www.remédia.cz/Clanky/Farmakoterapie/Soucasna-farmakoterapie-benigni-hyperplazie-prostaty/6-L-1MU.magarticle.aspx>.
2. Hušek P, Pacovský J, Košina J, et al. Léčba BHP v České republice v kontextu doporučených postupů EAU. *Urol. praxi* 2012; 13: 56–61.
3. Dvořáček J. Kombinovaná léčba benigní hyperplazie prostaty. *Urol. praxi* 2012; 13(4): 148–153.
4. Novák K. Terapie non-neurogenních poruch mikce u mužů. *Urol. praxi* 2011; 12(3): 147–151.

HoLEP a vaporizace prostaty zeleným laserem jsou miniinvasive alternativy k TURP u pacientů s LUTS při subvezikální obstrukci. Tyto metody mají bezprostředně srovnatelné výsledky s TURP. Z hlediska perioperační bezpečnosti je vaporizace zeleným laserem bezpečnější metodou a je ji možno nabídnout pacientům s antikoagulační terapií a vysokým kardiovaskulárním rizikem (2).

Prostatický stent

Zavádí se do prostatické uretry pomocí speciálního zaváděče. Jde většinou o kovové spirály nebo síťované endoprotézy z inertních kovů a různých slitin, které po jejich rozpětí udržují trvale průchod mezi laloky prostaty (11). Prostatické stenty jsou alternativou permanentní močové cévky u mužů, kterým zdravotní stav neumožňuje chirurgický výkon (2).

Intraprostatická aplikace botulotoxinu

Je metoda využívající exotoxin (neurotoxin) produkující *Clostridium botulinum*. Účinkem tohoto neurotoxinu je blokování uvolňování neurotransmiterů (acetylcholin, noradrenalin) na presynaptické membráně, jejímž výsledkem má být uvolnění hladké svaloviny prostaty a snížení subvezikální obstrukce. Zároveň tento exotoxin má navozovat apoptózu buněk prostaty, vést k její atrofii, a tím snížit subvezikální obstrukci. V léčbě BHP/LUTS zůstává stále experimentální metodou v rámci klinických studií (2).

Srovnání léčby BHP ve FN Hradec Králové

Naším cílem bylo získat objektivní data v léčbě BHP u uplynulých šesti letech (rok 2010–2015) a srovnat je s historickými soubory (rok 2003–2007) na našem pracovišti. Byly hodnoceny počty pacientů léčených konzervativně a pacienti, kteří podstoupili invazivní léčbu, zejména transuretrální prostatektomii (TURP) a transvezikální prostatektomii (TVPE).

Trendem těchto šesti let v terapii BHP/LUTS je farmakoterapie spojená s výrazným nárůstem konzervativní léčby (graf 1).

Zde prezentujeme pokles operací (TURP) pro tuto diagnózu za jednotlivé roky (graf 2).

Počet transvezikálních prostatektomií zůstává přibližně stejný (graf 3).

Srovnání farmakoterapie a chirurgické léčby je znázorněno na grafu 4.

Diskuze

Dochází k výraznému vzestupu počtu pacientů s farmakoterapií. Domníváme se, že by důvodem mohla být nedostatečná edukace pacientů, málo pacientů na WW, někteří pacienti jsou pak zbytečně léčeni, někteří však farmakoterapii vyžadují, i když není indikována.

Průměrný počet pacientů po TVPE za období 2010–2015 bylo 22 ročně, zatímco průměr za období 2003–2007 bylo 17 ročně. Průměrný počet pacientů po TURP za období 2010–2015 bylo 75 ročně, za období 2003–2007 bylo 155 ročně. Dle těchto propočtů dochází k výraznému poklesu chirurgické léčby, zejména TURP při srovnání těchto dvou období (6). Až na rok 2015 zůstává posledních 6 let cca stejný počet operovaných pacientů (TVPE a TURP). Pokles počtu TURP v roce 2015 o 50 % nám zůstává nejasný. Jistě by bylo zajímavé srovnání dat i na ostatních pracovištích.

Závěr

Závěrem studie na našem pracovišti je pokles počtů indikací k chirurgické intervenci ve srovnání s obdobím 2003–2007, která je způsobená zřejmě účinnou farmakoterapií. Dlouhodobé užívání samotných alfytyk vede k postupnému nárůstu velikosti prostaty. Pokud byla později provedena operace, byla častěji indikována transvezikální prostatektomie. Počet operovaných pacientů za období 2010–2015 zůstává přibližně stejný.

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

9. Pacovský J. Nykturie – jak ji znáte i neznáte. *Urol. praxi* 2011; 12(2): 92–96.
10. Brodák M, Holub L. Farmakoterapie benigní hyperplazie prostaty – prevence, účinné preparáty, nežádoucí účinky. *Ambulantní terapie*, 2007, 5(2): 75–79.
11. Kawaciuk I. *Urologie*: Druhé vydání. Praha: Galén, 2009. 384–390.
12. Klečka J, Hora M. Benigní hyperplazie prostaty a současné trendy v léčbě. *Urol. praxi*. 2007; 3: 102–107.