

Farmaceutická péče u pacientů s benigní hyperplazií prostaty

Kamil Rudolf

Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta UK Hradec Králové

II. interní klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Předstojná žláza (latinsky prostata) představuje hlavní přídatnou mužskou pohlavní žlázu. Hormonálním působením vyvolaný růst prostatické tkáně je v pozdním věku odpovědný za charakteristické poruchy močení. V klinické praxi hovoříme o LUTS/BHP neboli symptomech dolních močových cest na podkladě benigní hyperplazie prostaty. Incidence a prevalence tohoto onemocnění narůstá s věkem. Terapeutické ovlivnění sleduje především ovlivnění kvality života pacientů. Je možné zvolit sledování, farmakologické prostředky nebo chirurgickou léčbu. Farmakologickou léčbu reprezentují fytofarmaka, blokátory alfa-1 receptorů a blokátory 5-alfa reduktázy. Farmaceutická péče se uplatňuje v rámci diagnostiky nemoci rozбором pacientových obtíží, poradenstvím v oblasti symptomatické léčby a kompletním informačním servisem při expedici.

Klíčová slova: předstojná žláza, LUTS/BHP, fytofarmaka, alfablokátory, blokátory 5-alfa reduktázy, farmaceutická péče.

Pharmaceutical care in patients with benign prostate hyperplasia

Prostate gland represents an auxiliary male gonadal gland. The hormone-induced growth of prostate gland is responsible for characteristic disturbances in urination at advanced age. Clinically, we term it LUTS/BHP or symptoms of lower urinary tract based on benign prostate hyperplasia. Incidence and prevalence of this disease increase with age. Therapy is preferentially aimed at the maintenance of the quality of life of patients with choice of monitoring, use of pharmacologically active compounds or surgical intervention. Pharmacotherapy of benign prostate hyperplasia uses phytopharmaceuticals, alphablockers and 5-alpha reductase blockers. Pharmaceutical care finds its use during diagnostics of this disease, in particular while providing an analysis of patient's problems, consultation concerning symptomatic treatment and a complete information service during dispensation.

Key words: prostate gland, LUTS/BHP, phytopharmaceuticals, alphablockers, 5-alpha reductase blockers, pharmaceutical care.

Prakt. lékař. 2012; 8(4): 177–180

Prostata představuje hlavní přídatnou mužskou pohlavní žlázu. Anatomicky se jedná o svalově-žláznatý orgán lokalizovaný mezi spodinou močového měchýře a pánevním dnem. Vlastní tkáň prostaty je tvořena prostatickými žlázkami (epitelem), vazivovým stromatem a hladkou svalovinou. Prostata prochází po svém výstupu z močového měchýře močová trubice, okolní prostatická tkáň je označována za přechodovou zónu. Jedinou funkcí prostaty je tvorba sekretu, který určuje tekutost ejakulátu a podílí se na výživě spermií (1).

Ke zbytnění prostatické tkáně dochází u mužů od středního věku, s narůstajícím věkem procento benigní hyperplazie prostaty (BHP) stoupá. Ve věku nad 60 let je výskyt v mužské populaci 60 % (2), ve věku nad 90 let již 90 % (patologicko-anatomická diagnóza při sekčních nálezech). Vlastní nárůst objemu žlázy začíná v přechodové zóně prostaty. Intimní kontakt přechodové zóny k močové trubici je vlastní příčinou charakteristických symptomů nemoci a negativního ovlivnění kvality života pacientů.

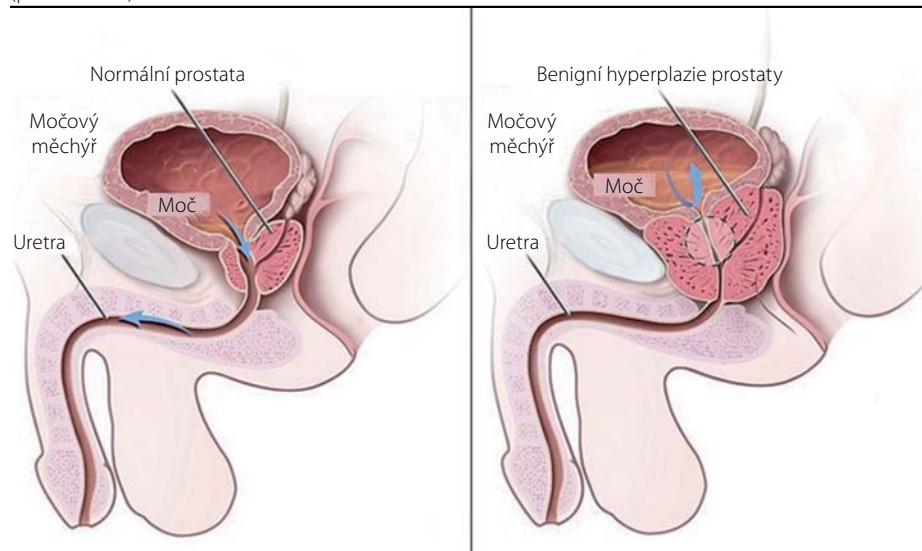
Etiopatogeneze BHP není dosud spolehlivě objasněna. K růstu prostatické tkáně dochází v přechodové zóně prostaty vlivem hormonálního působení. Testosteron se přeměňuje

účinkem 5-alfa-reduktázy na dihydrotestosteron, který ovlivněním specifických receptorů aktivuje protoonkogeny s následnou tvorbou růstových faktorů pro epiteliální a stromální komponentu prostatické tkáně. Epiteliální (žláznová) komponenta představuje statickou složku BHP neboli obtížné vyprazdňování močového měchýře mechanickou obstrukcí. Příčina mechanické

obstrukce je dána vlastním zmnožením objemu prostaty. Stromální (svalová) komponenta představuje dynamickou složku BHP neboli zvýšený tonus hladké svaloviny ve stromatu prostaty, který zmíněnou mechanickou obstrukci dále umocňuje.

BPH je především onemocněním kvality života (4). Ačkoli hormonálním působením dochází

Obrázek 1. Anatomická lokalizace – normální prostata, benigní hyperplazie prostaty s útlakem okolí (převzato z 3)



ke změnám v objemu prostaty s přibývajícím věkem u všech mužů, obtížemi stran BHP zdaleka netrpí všichni. Neexistuje přímá souvislost mezi zvětšením prostaty a příznaky BHP. Zvětšená prostata nemusí působit klinické obtíže a naopak výrazný střední lalok prostaty může tvořit překážku v podobě záklopky a v jejím důsledku významné obtíže i v případě normální nebo malé prostaty. Symptomatika nemoci je označována pojmem LUTS (lower urinary tract symptoms) a je pro každého jednotlivce individuální. Závažnost nemoci je proto určována mírou příznaků LUTS. Ke kvantitativnímu zhodnocení obtíží pacienta je k dispozici řada dotazníkových skórovacích škál, v klinické praxi je urology nejvíce využíván IPSS (international prostate symptom score). V dotazníku jsou bodově hodnoceny jednotlivé obtíže pacienta, souhrnné skóre 0–7 bodů znamená mírnou zátěž, skóre 8–19 bodů střední zátěž a skóre 20–35 bodů těžkou zátěž. Dotazník také reflektuje subjektivní hodnocení obtíží pacientem. Výsledek hodnotící škály je používán k monitoringu vývoje onemocnění a sledování efektu chronické terapie.

Přestože je BHP především onemocnění kvality života, může zanedbání a bagatelizace nemoci přispívat ke vzniku a rekurenci močové infekce, včetně formování litiázy v močových cestách. Vzácně mohou předchozí stavy vyústit až do renálního selhání s ohrožením života pacienta.

Klinické obtíže BHP je možné rozdělit podle míry ovlivnění jímací (shromažďovací) nebo vyprazdňovací funkce dolních močových cest (4). Porucha shromažďovací funkce se projevuje iritačními příznaky, jako jsou udávané časté nucení na močení přes den nebo v noci, urgencye neboli náhlé a neodkladné nutkání na močení, úniky moče. Tyto příznaky jsou pro muže obecně více obtěžující a zároveň také obtížněji terapeuticky ovlivnitelné. Porucha vyprazdňovací funkce se projevuje obstrukčními příznaky, jako jsou například slabý proud moče, retardace začátku mikce, přerušovaný proud močení, zapojení břišního lisu při mikci, pocit neúplného vymočení. Vystupňovaným příznakem obstrukce u chronické BHP je paradoxní ischurie, při které moč odkapává po kapkách. V praxi lze nejčastěji zaznamenat kombinace obou typů příznaků.

Základem diagnostiky BHP je odběr anamnézy a fyzikální vyšetření, vždy s vyšetřením per rektum. Dále následuje laboratorní vyšetření moče (chemicky a mikroskopicky), stanovení hladiny sérového kreatininu a PSA (prostatický specifický antigen) (5). Až potud je pacient vyšetřován v rámci zdravotnického systému praktickým lékařem. K potvrzení diagnózy BHP a vyloučení závažné

patologie močových cest, např. nádorů, striktur močové trubice nebo neurogenního poškození je pacient odeslán do urologické ambulance. Zde jsou indikována další vyšetření, jmenovitě měření průtoku moči (uroflowmetrie), sonografie ledvin močového měchýře s prostatou a stanovení postmiktického rezidua, případně invazivní vyšetřovací metody transrektální sonografie s možnou biopsí prostaty, vylučovací urografie a endoskopie dolních močových cest.

Specifická prevence BHP není dosud popsána. Na místě je nepodceňovat příznaky obtížného a častého močení. Včasnou léčbou je možné zabránit obtěžujícím klinickým příznakům a nebezpečným následným komplikacím. Vlastní terapie BHP je konzervativní nebo operační (chirurgická). U minimálních příznaků onemocnění a nízkého dopadu nemoci na kvalitu života je možná terapie „watch and wait“ s pravidelným sledováním stavu močových cest a zahájením terapie při progresi symptomů. Pacientům je doporučena úprava životního stylu a pitného režimu. U mírných a středních příznaků onemocnění s dopadem na kvalitu života jsou doporučována tradičně fytofarmaka (extrakty z rostlin), kde především extrakty *Pygeum africanum* a *Serenoa repens* disponují vědeckými podklady a klinickým hodnocením obdobným evidence based medicine (6). U středních a těžkých příznaků onemocnění s jasným negativním dopadem na kvalitu života jsou základem farmakoterapie blokátory alfa-1 receptorů sympatiku na hladké svaloviny prostaty a močového měchýře, jejichž zavedení do klinické praxe dramaticky zvrátilo poměr pacientů na konzervativní léčbě versus pacienti indikovaní k chirurgickému zákroku ve prospěch prvně jmenovaných. Další farmakoterapeutickou skupinou u BHP jsou inhibitory enzymu 5-alfa reduktázy. Tento enzym se podílí v prostatické tkáni na přeměně hormonu testosteronu na účinnou formu dihydrotestosteron. Tímto mechanismem je dosaženo mírného zmenšení objemu prostaty, které může dosáhnout 20–30 %. Inhibitory enzymu 5-alfa reduktázy a blokátory alfa-1 receptorů sympatiku je možné kombinovat.

Chirurgické řešení BHP připadá v klinické praxi v úvahu v případě absolutních indikací (7), jako je trvalá a významná retence moči, recidivující makroskopická hematurie, opakované infekce močových cest, urocystolitiáza, nebo renální selhání. Operační zákrok je možný také u selhání nebo intolerance farmakologické léčby. Hlavní metodou je endoskopická transuretrální resekce prostaty (TURP), méně často transvezikální prostatektomie, případně transuretrální incize

prostaty. Přechod mezi chirurgickým a konzervativním pólem terapie BHP představují postupy miniinvazivní terapie, mikrovlnná termoterapie (TUMT) nebo laserová ablace prostaty (TUNA), které se uplatňují především v případě pacientů s četnými interními komorbiditami a lékovou polypragmazií. Ojediněle je nutná dlouhodobá derivace moče formou permanentního močového katétru (PMK) nebo epicystostomií. PMK je nutné pro nebezpečí katetrové infekce v pravidelných intervalech u pacientů vyměňovat.

Farmaceutická péče

Ze statistiky vyplývá, že konzultaci lékaře s problémy BHP vyhledá pouze přibližně třetina až polovina pacientů. Důvodem může být skutečnost, že se jedná o v populaci dobře známé problémy s močením „vyššího věku“, kterým pacienti nepřikládají větší význam, mnohdy se také stydí o svých problémech referovat před lékařem. Postavení farmaceuta odborníka je v rámci péče o pacienty s BHP jedinečné. V rámci poradenství při výdeji volně dostupných léčivých přípravků, rozborom pacientových obtíží přispívá k diagnostice nemoci, navrhuje úpravu životního stylu a případně fytofarmaka v rámci terapeutického testu. Doporučuje vyšetření praktickým lékařem, v případě odhalení nebezpečných příznaků, jako jsou krev v moči (hematurie), bolesti v podbřišku a při močení, zástava močení, inkontinence, nechutenství nebo hubnutí, vyšetření specialistou (urologem) neprodleně. Při expedici léčivých přípravků na recept doplňuje informační servis o upozornění na nežádoucí účinky léčby.

V rámci prevence BHP pacientům doporučujeme přestat kouřit (nikotin působí dráždivě na močový měchýř), omezit celkový příjem alkoholu, kávy, silného čaje a coca-coly. Je prospěšné dodržovat pitný režim, kdy celkový denní příjem tekutin by neměl klesnout pod 1,5 litru s respektováním omezení pití většího množství tekutin na noc. V jídelníčku dáváme přednost zelenině a ovoci, které prokazatelně snižují riziko BHP a rakoviny prostaty (8). Pozitivní vliv je popisován u železa, vitamínu C a karotenu (9), naopak zvýšený příjem zinku a sodíku podporuje rozvoj nemoci. Pacient by měl dbát na kvalitu stolice a vyhýbat se zácpě. Při startovacích obtížích s močením lze vyzkoušet močení při tekoucí vodě.

Fytofarmakoterapie představují lipofilní extrakty různých částí rostlin rostoucích ve volné přírodě (2). Výsledný léčebný přípravek je výtažkem jedné nebo více rostlin, který může obsahovat také vitaminy, stopové prvky a další látky. Hlavní léčebný význam na prostatickou tkáň

Tabulka 1. Fytopreparáty

	Název preparátu	
trpasličí palma (<i>Serenoa repens</i>)	Prostamol uno®, Prostakan mono® Capistan®, Prosta urgenin®, Spalda Sabal®	registrované léčivé přípravky, volně prodejné registrované léčivé přípravky, na předpis
kombinace <i>Serenoa repens</i> + <i>Pygeum africanum</i> + <i>Oleum cucurbitae</i>	GS Triomen®	doplněk stravy, volně prodejný
kombinace <i>Serenoa repens</i> + <i>Pygeum africanum</i> + <i>Urtica dioica</i> + <i>Oleum cucurbitae</i>	GS Triomen Quattro®	doplněk stravy, volně prodejný
kombinace <i>Serenoa repens</i> + <i>Urtica dioica</i>	Prostakan forte®	registrovaný léčivý přípravek, volně prodejný
kombinace <i>Serenoa repens</i> + <i>Urtica dioica</i> + lykopen	Walmark prostenal perfekt complex®	doplněk stravy, volně prodejný
kombinace <i>Serenoa repens</i> extrakt + vitamin E	No-prostal®	doplněk stravy, volně prodejný
kombinace <i>Serenoa repens</i> , <i>Urtica dioica</i> , lykopen, medvědice, tykev	Walmark prostenal®	doplněk stravy, volně prodejný
kombinace <i>Epilobium parviflorum</i> Schreb, <i>Serenoa repens</i> , <i>Pygeum africanum</i> , olej z dýňových semen, lykopen, vitamin E	Proval epi®	doplněk stravy, volně prodejný
vrbovka malokvětá (<i>Epilobium parviflorum</i> Schreb)	Megafyt Vrbovková nat®	bylinný čaj, volně prodejný

Tabulka 2. Blokátory alfa-1 receptorů

	Název preparátu
alfuzosin	Xatral®, Xatral UNO®
doxazosin	Cardura®, Cardura X®L, Doxazosin-Ratiopharm®, Kamiren®, Zoxon®
tamsulosin	Omic®, Omnic TOCAS®, Fokusin®, Tamsulosin HCl®
terazosin	Hytrin®, Terazosin Hexal®

je z extrahovaných látek přisuzován sitosterolu a volným mastným kyselinám. Mechanismus účinku těchto látek není dosud přesně znám, zvažován je protizánětlivý efekt blokádou syntézy prostaglandinů, inhibice enzymu 5-alfa reduktázy, antiproliferační efekt, ovlivnění metabolismu cholesterolu (10). Fytopreparáty jsou v klinické praxi užívány desítky let, v České republice se podílejí na terapii BHP cca z 20 % (2). Mohou se prezentovat vysokou oblibou u pacientů z důvodů výborné snášenlivosti, zmírnění příznaků a celkovou úlevu udává až 70 % nemocných. Snižuje se hodnota IPSS, klesá frekvence nočního močení, není ovlivněno libido a potence. Jejich používání je v řadě zemí tradičním postupem, naopak v USA nejsou řazeny mezi medikamenty, ale pouze mezi potravinové doplňky. Na českém trhu je k dispozici v současné době několik léčivých přípravků s úhradou VZP, zároveň je k dispozici řada rostlinných extraktů pro volný prodej (vícesložkové potravinové doplňky). V případě shody v množství a druhu obsažených účinných látek můžeme předpokládat srovnatelný léčebný efekt srovnávaných preparátů (2). Fytopreparáty jsou obecně vhodné u pacientů s mírnými příznaky a nízkým dopadem na kvalitu života. Preferovány jsou u mladších věkových kategorií s preferencí zachování sexuálních funkcí. Fytopreparáty nejsou preskripčně omezeny.

Blokátory alfa-1 receptorů. Jejich účinek je srovnatelný, liší se obvykle mírně v profilu

nežádoucích účinků. Tamsulosin jako jediný pozitivně ovlivňuje nykturii (11). Nejčastějším nežádoucím účinkem vyplývajícím z mechanismu účinku je pokles krevního tlaku s vertigem a projevy ortostatické hypotenze. Až 4–10 % pacientů přeruší léčbu pro tyto nežádoucí účinky u alfuzosinu a tamsulosinu a dvojnásobný počet u terazosinu a doxazosinu (12). Pacienti také trpí sexuálními problémy, především retrográdní ejakulací (nejčastěji u tamsulosinu (13)), méně často u ostatních preparátů a nebyly popsány u alfuzosinu (14)). Pro snížení nežádoucích účinků jsou výhodné lékové formy s pomalým uvolňováním účinné látky. Preparáty je možno vzájemně alternovat, ale jejich kombinace nemá aditivní efekt a vede pouze ke zvýšení nežádoucích účinků. Jednotlivé preparáty jsou nejčastější volbou pro pacienty se středními a těžkými symptomy a jejich účinek nastupuje do 24–48 hodin. Alfuzosin a tamsulosin jsou preskripčně omezeny na odbornost urolog, dětský urolog a urogynekolog, doxazosin a terazosin může předepsat kromě výše jmenovaných také kardiolog, dětský kardiolog, angiolog a internista.

Inhibitory 5-alfa reduktázy. Nejznámějším představitelem je inhibitor izoenzymu typu 2 finasterid (Proscar®, Penester®). Klinickým efektem je vedle zlepšení symptomů také zmenšení velikosti prostaty (15), dále snížení rizika progresu onemocnění, rizika akutní retence moči a také

rizika invazivní operační léčby. Minimální doba pro dosažení účinku je 6 měsíců. Nejčastějším nežádoucím účinkem může být snížení libida a vznik erektilní dysfunkce (reverzibilní do několika týdnů po vysazení léčby). Před zahájením léčby je vždy nutné vyšetřit hladinu sérového PSA, tato medikace snižuje hodnotu PSA na polovinu. Finasterid je preskripčně omezen na odbornost urolog, dětský urolog a urogynekolog.

Kombinační terapie (16, 17) blokátory alfa-1 receptorů s inhibitory 5-alfa reduktázy využívá v indikovaných případech efektu obou lékových skupin, dosažení rychlé subjektivní úlevy a zmenšení objemu prostaty v dlouhodobém horizontu. Bohužel se také násobí riziko nežádoucích účinků terapie, proto se někdy po určité době léčby blokátory alfa-1 receptoru vysazuje.

Kombinace volně prodejných fytofarmak s blokátory alfa-1 receptorů, případně inhibitory 5-alfa reduktázy nejsou standardně doporučovány. Fytofarmaka se uplatňují především v počátečních fázích benigní hyperplazie prostaty, kdy oddalují zahájení farmakoterapie. Jistý potenciál je vzhledem k jejich předpokládanému působení možné spatřovat v kombinaci s blokátory alfa-1 receptorů, naopak kombinace s inhibitory 5-alfa reduktázy působí kontraproduktivně.

Závěr

Vzhledem k epidemiologii BHP je postavení farmaceuta odborníka v diagnostické, poradenské a terapii monitorující linii nemoci neoddiskutovatelné. Svoji profesí přispívá farmaceut ke zlepšení kultury životního stylu a farmakoterapie BHP, především důrazem na maximalizaci účinku a minimalizaci rizik léčby a posílením pacientovy compliance.

Práce byla podpořena grantem Univerzity Karlovy v Praze (SVV-2011-263-005).

Literatura

1. Ganong WF. Přehled lékařské fyziologie. Praha: Galén, 2005: 890.
2. Kotlíř M. Fytopreparáty v léčbě a prevenci onemocnění prostaty. Tempus med 2011; 1: 22–25.
3. [http://commons.wikimedia.org/wiki/File: Benign_Prostatic_Hyperplasia_nci-vol-7137-300.jpg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Benign_Prostatic_Hyperplasia_nci-vol-7137-300.jpg) [navštíveno 16.04.2012].
4. Brodák M, Holub L. Farmakoterapie benigní hyperplazie prostaty – prevence, účinné preparáty, nežádoucí účinky. Urolog. pro Praxi 2006; 5: 210–213.
5. Jabor A, Hornová L, Fantová L, Engliš M. Vyšetření funkce ledvin: možnosti biochemické laboratoře. Postgrad Med 2006; 1: 18–22.
6. Ulbricht C, Seamon E. Natural Standard Herbal Pharmacotherapy. An Evidence-Based Approach. Canada: Mosby, 2009: 648.
7. Madersbacher S, Alivizatos G, Nordling J, et al. EAU 2004 Guidelines on Assessment, Therapy and Follow-Up of Men with Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Obstruction (BPH Guidelines). Eur Urol 2004; 46: 547–554.
8. Cancer Facts: Chemoprevention. Bethesda, MD: National Cancer Institute 2002.
9. Tavani A, Longoni E, Bosetti C, et al. Intake of selected micronutrients and the risk of surgically treated benign prostatic hyperplasia: a case-control study from Italy. Eur Urol 2006; 50: 549–554.
10. Hora M. Fytopreparáty v léčbě BHP. Urol Listy 2004; 4: 42–45.
11. Chapple C, Batista JE, Berges R, et al. The impact of nocturia in patients with LUTS/BHP: Need for new recommendations. EurUrol 2006; 5(1): 12–18.
12. Djavan B, Marberger M. A meta-analysis on the efficacy and tolerability of alpha 1-adrenoreceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 1999; 36: 1–13.
13. Marberger M, Harkaway R, de la Rosette J. Optimizing the medical management of benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 2004; 45: 411–419.
14. MacDonald JD, Roehrborn CG, Bautista OM, et al. Afluzosin for treatment of lower urinary tract symptoms compatible with benign prostatic hyperplasia" a systematic review of efficacy and adverse effects. Urology 2005; 66(4): 780–788.
15. Debruyne F, Barkin J, van Erps P, et al. Efficacy and safety of long-term treatment with dual 5 alpha- reductase inhibitor dutasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 2004; 46: 488–495.
16. Cohen SA, Parsons JK. Combination pharmacological therapies for the management of benign prostatic hyperplasia. Drugs Aging 2012; 29(4): 275–284.
17. Gacci M, Corona G, Salvi M, Vignozzi L, McVary KT, Kaplan SA, Roehrborn CG, Serni S, Mirone V, Carini M, Maggi M. A Systematic Review and Meta-analysis on the Use of Phosphodiesterase 5 Inhibitors Alone or in Combination with alpha-Blockers for Lower Urinary Tract Symptoms Due to Benign Prostatic Hyperplasia. Eur Urol 2012; 61(5): 994–1003. Epub 2012 Feb 25.

Článek přijat redakcí 16. 4. 2012

Článek přijat k publikaci 5. 6. 2012

MUDr. PharmDr. Kamil Rudolf, Ph.D.

II. interní klinika, Oddělení revmatologie
a klinické farmakologie FN Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
rudolkam@fnhk.cz
