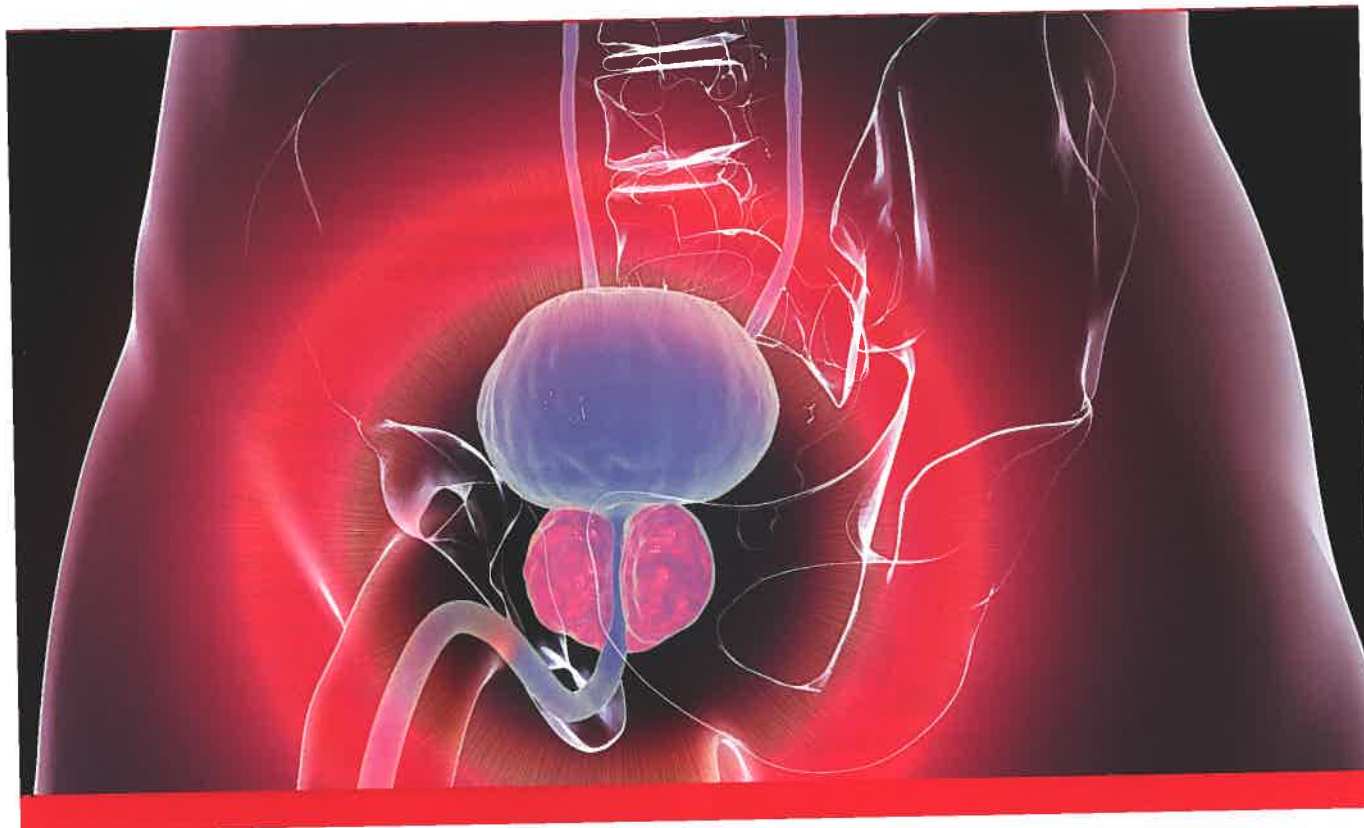




BENÍGNA HYPERPLÁZIA PROSTATY

– prevencia a jej liečba

Klinická benígna hyperplázia prostaty (BHP) je definovaná ako edém v oblasti prostaty spôsobujúci rozličný stupeň obštrukcie pri vyprázdňovaní močového mechúra. BHP môže byť symptomatická, ako aj asymptomatická. Práve edém prostaty je zodpovedný za vznik tzv. symptómov dolných močových ciest, z angl. LUTS „lower urinary tract symptoms“. Výskyt hyperplázie prostaty s pribúdajúcim vekom stúpa, pričom výskumy naznačujú, že takmer 1 zo 4 mužov vo veku medzi 40 – 49 rokov je na toto ochorenie liečený a vo veku 70 rokov trpia BHP až 3 zo 4 mužov.

Patofyziológia

Už koncom 80. rokov 19. storočia sa spájala BHP s dvoma faktormi – vekom a prítomnosťou testosterónu. Doposiaľ sa patofyziológiu BHP nepodarilo úplne objasniť, avšak predpokladá sa, že svoju úlohu zohrávajú pohlavné hormóny, neurotransmitery, zápal, diéta, mikroorganizmy a v neposlednom rade bunkové efekty na epitelové a stromálne tkanivo.

Hoci boli hladiny androgénov skúmané ako jeden zo základných faktorov spôsobujúcich rast prostaty, významnú úlohu môže zohrávať aj estrogén. Túto hypotézu potvrdzuje aj fakt, že s vekom u mužov hladina testosterónu klesá,

avšak prostata stále rastie. Pri pôsobení estrogénov dochádza k zmnoženiu androgénnych receptorov v prostate, čo vedie k zosilneniu signálnych dráh a stimulácii hyperplázie napriek nízkym hodnotám androgénov.

Úloha farmaceuta v diagnostike a liečbe BHP

Včasnú diagnostiku BHP je v prípade diagnostiky BHP kľúčové. Cieľom liečby je zastavenie klinickej progresie a zmiernenie negatívnych príznakov ochorenia so zachovaním čo najvyššej kvality života pacienta. Pacientov treba upozorniť na tri typy príznakov, a to tzv. **uskladňovacie** (nyktúria, frekventné močenie cez

deň a urgentná inkontinencia), **vyprázdňovacie** (retardácia štartu močenia, slabý prúd moču, protahované a prerušované močenie) a **príznaky po vymočení** (pocit neúplného vyprázdnenia močového mechúra a postevakuačný dribbling).

Vo všeobecnosti sa za **včasné symptómy BHP** považujú:

- ♦ **noctúria**
- ♦ **slabý prúd moču**
- ♦ **pocit neúplného vyprázdnenia močového mechúra**

Prevencia je najúčinnnejšia liečba

Tak ako bolo v úvode naznačené, rozvoj BHP úzko súvisí s vekom pacienta

a svoju významnú úlohu zohráva aj genetický faktor. Účinnou prevenciou rozvoj ochorenia pravdepodobne nezastavíme, avšak dokážeme oddialiť nástup choroby a efektívne tak potlačiť rozvoj nepríjemných príznakov. Bolo preukázané, že dietetickými opatreniami, ako aj pohybovou aktivitou vieme pozitívne ovplyvniť samotný priebeh ochorenia.

Dietetické odporúčania zahŕňajú obohatenie jedálnička o makroživiny a to zeleninu, ovocie, polynenasýtené mastné kyseliny, kyselinu linolénovú a vitamín D. Práve tieto zložky potravy znižujú riziko BHP. Z pohľadu mikronutrientov priaznivo vplývajú zvýšené hladiny vitamínu E, lykopénu, selénu a karoténu. Zink je naopak spájaný so zvýšeným, ako aj zníženým rizikom BHP.

Pohybová aktivita

Zvýšená miera fyzickej aktivity a cvičenia sa spája so zníženým rizikom operácie, klinickej a histologickej manifestácie BHP a symptómov dolných močových ciest. Meta-analýza 11 publikovaných štúdií ($n = 43\,083$) indikuje, že stredná až vysoká miera fyzickej aktivity redukuje riziko BHP až o 25 % v porovnaní so sedavým spôsobom života.

Liečba BHP

Primárny cieľ liečby BHP u väčšiny mužov je odstránenie obťažujúcich obštruktívnych a dráždivých symptómov. Na trhu sú dostupné viaceré skupiny liečiv, a preto je možné pacientovi „ušiť terapiu na mieru“. Terapeutický postup by mal zohľadňovať závažnosť symptómov,

Tabuľka: Prehľad fytofarmák a ich účinkov

(Zdroj: Lawrentschuk N, et al, 2000)

Rastlinný extrakt	Mechanizmus účinku
<i>Serenoa repens</i>	Antiandrogénny, protizápalový
<i>Pygeum africanum</i> Hook.	Antiandrogénny, protizápalový, potenciálne ovplyvnenie rastových faktorov
<i>Cucurbita pepo</i> L.	Účinná zložka sú fytosteroly
<i>Hypoxis rooperi</i>	Antiandrogénny, ovplyvnenie detruzorovej funkcie
<i>Secale cereale</i>	Inhibícia α -adrenergických receptorov
<i>Urtica dioica</i>	Inhibícia prostatického rastového faktora vrátane blokády konverzie testosterónu na dihydrotestosterón

ako aj pocit pacienta v zmysle zbavenia subjektívnych ťažkostí.

Pacientom s miernymi príznakmi odporúčame spravidla úpravu životného štýlu s pozorným sledovaním zmeny stavu (z angl. *watchful waiting*). Úprava životného štýlu zahŕňa obmedzenie príjmu tekutín, predovšetkým pred spaním, vyhýbanie sa nápojom s kofeínom a alkoholom, vyhýbanie sa korenistým jedlám. Aj užívanie niektorých liekov môže pôsobiť nepriaznivo (napr. diuretiká, dekongestiá, antihistaminiká a antidepresíva). Vhodné je precvičovať mechúr a posilňovať svaly panvového dna špecifickými cvikmi. Zápcha takisto nepôsobí priaznivo a mala by sa u pacientov s BHP liečiť.

BHP je možné riešiť medikamentózne a/alebo chirurgicky. Z liekov sú na trhu dostupné fytofarmaká a syntetické liečivá zo skupiny α -blokátorov, inhibítorov 5 α -reduktázy, antagonistov muskarínových receptorov, β 3-adrenergických

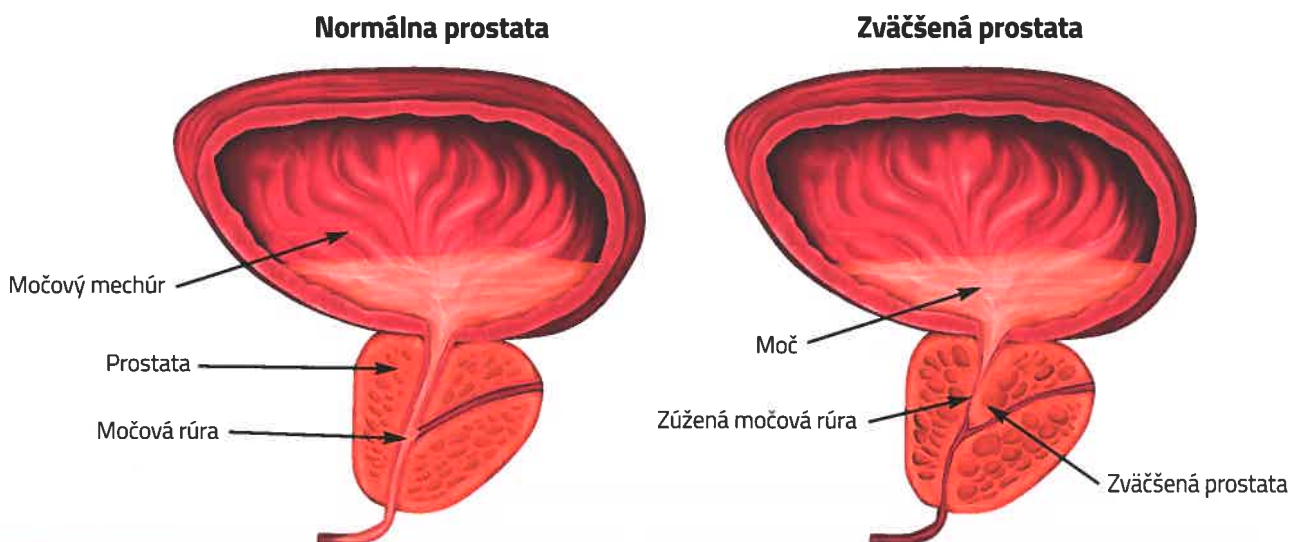
agonistov a inhibítorov 5-fosfodiesterázy, a to v monoterapii alebo ako kombinovaná liečba v prípade niektorých účinných látok.

α 1-Adrenergné antagonisty (α 1-blokátory)

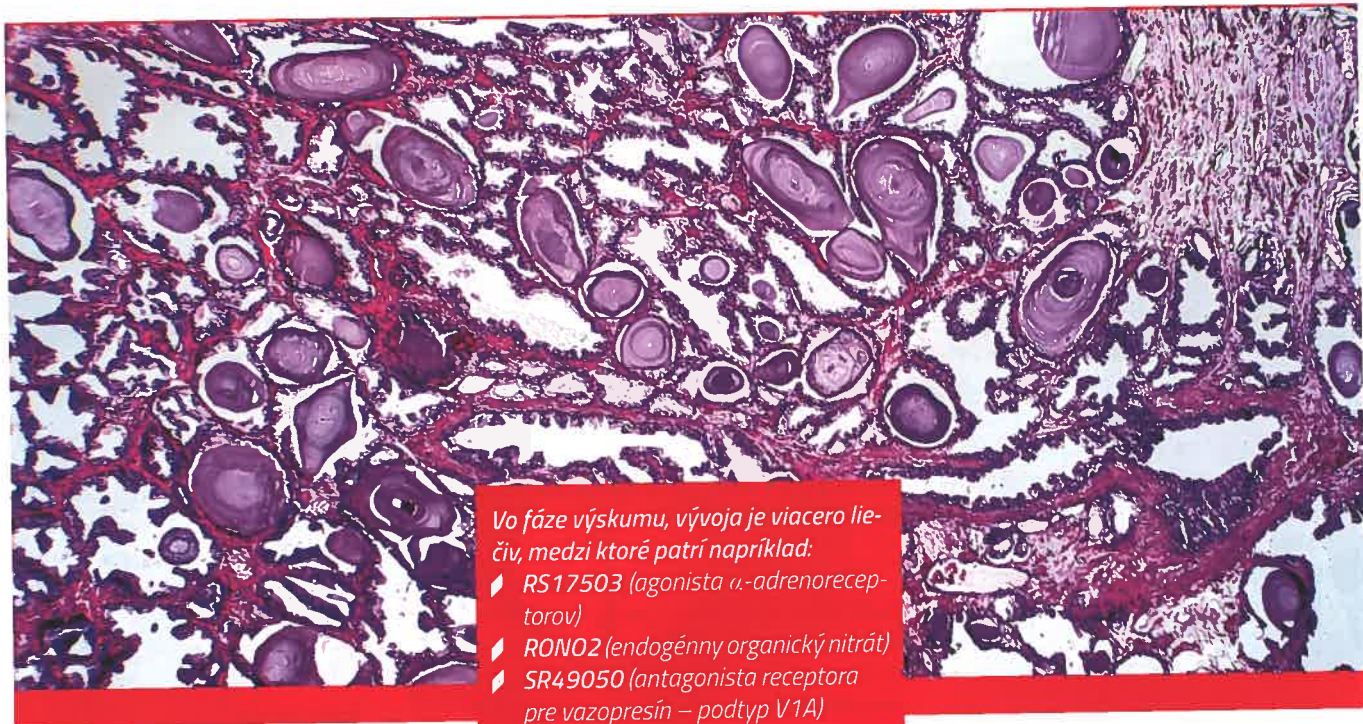
α 1-Adrenoreceptory sú početne exprimované na povrchu hladkých svalov prostaty, krčku močového mechúra a uretry. Stimuláciou týchto receptorov dochádza k masívnej kontrakcii týchto svalov a naopak po naviazaní antagonistov α 1-receptorov k ich relaxácii. Do tejto skupiny liečiv zaradujeme **alfuzosín**, **doxazosín**, **silodozín** a **tamsulozín**. Ukázalo sa, že tieto liečivá sú predovšetkým vhodné pre pacientov s malým prostatickým objemom. U pacientov s výrazným zväčšením prostaty je vhodné použiť inhibítory 5 α -reduktázy.

Inhibítory 5 α -reduktázy

Inhibítory 5 α -reduktázy značne redukujú objem prostaty a zároveň znižujú sérové hladiny PSA. Mechanizmus účinku



Benígna hyperplázia prostaty



Vo fáze výskumu, vývoja je viacero liečiv, medzi ktoré patrí napríklad:

- ◆ RS17503 (agonista α -adrenoreceptorov)
- ◆ RONO2 (endogénny organický nitrát)
- ◆ SR49050 (antagonista receptora pre vazopresín – podtyp V1A)
- ◆ BXL-628 (agonista vitamínu D3)

týchto liečiv spočíva v inhibícii 5α -reduktázy – enzýmu, ktorý je zodpovedný za konverziu testosterónu na dihydrotestosterón. Dostupné liečivá na našom trhu sú **dutasterid** a **finasterid**. 5α -reduktáza má dva podtypy, a to I a II. Podtyp I je značne rozšírený v koži, podkožných žľazách, pečeni a v epiteli prostaty a v menšej miere v epiteli. Finasterid je špecifický pre podtyp II, dutasterid nešpecificky blokuje oba podtypy.

Antagonisty muskarínových receptorov

Táto skupina liečiv sa používa predovšetkým na liečbu LUTS a hyperaktívneho močového mechúra (z angl. „overactive bladder“ – OAB). Ich hlavný klinický účinok sa prejavuje ako zlepšenie uskladnenia moču. Na povrchu buniek hladkých svalov močového mechúra, jeho epitelu a na aferentných nervových vláknach sú v hojnom počte zastúpené M2 a M3 muskarínové receptory. M2 receptory sa vyskytujú najmä v močovom mechúre a M3 naopak v močovej rúre, preto ovplyvňujú predovšetkým kontrakciu. Medzi liečivá dostupné na našom trhu patria: **darifenacín**, **fesoterodín**, **oxybutynín**, **propiverín**, **solifenacín**, **tolterodín** a **tropium chlorid**.

β 3-Adrenergne agonisty

β -Adrenergne receptory sú početne zastúpené v močovom mechúre, močovej

Okrem vyššie uvedených molekúl je už v klinických skúšaniach skúmané intraprostatické injekčné podanie botulotoxínu A a účinnej látky **NX-1207** spôsobujúcej atrofii prostaty indukovaním apoptózy a **PRX302** obsahujúcej póry vytvárajúci toxín.

vej trubici a prostate. Ukázalo sa, že na povrchu hladkých svalov močového mechúra a močovej trubice je β 3 podtyp násobne exprimovaný v porovnaní s podtypmi β 1 a β 2. Do tejto skupiny liečiv patrí zatiaľ jediný schválený špecifický agonista – **mirabegron**. Mirabegron signifikantne redukuje príznaky OAB – ako sú frekvencia a urgencia močenia, noctúria a urgentná inkontinencia.

Inhibitory fosfodiesterázy (PDE) 5

Enzým fosfodiesteráza 5 je zastúpený v močovom trakte, v hladkých svaloch ciev, prostatickom tkanive a močovej trubici. Ich mechanizmus účinku spočíva vo zvyšovaní intracelulárnej koncentrácie cyklického guanozín monofosfátu (cGMP). Blokovanie efektu enzýmu PDE 5 sa dosahuje relaxáciou hladkej svaloviny močového mechúra a detruzora. Do tejto skupiny liečiv patrí: **sildenafil**, **tadalafil**, **vardeafil** a **avanafil**.

Kombinovaná liečba

Cieľom použitia kombinovanej terapie je dosiahnuť synergický efekt preparátov s cieľom potlačenia príznakov

a zvýšenia prevencie ochorenia. Spravidla je možné kombinovať α -blokátory a inhibitory 5α -reduktázy alebo α -blokátory a antimuskariniká.

Terapeutiká vo vývoji

Optimalizácia kvality života pacientov so zachovaným resp. zvyšujúcim sa účinkom liečby je cieľom vývoja nových terapeutík. Do klinických skúšaní je zaradených viacero liečiv s existujúcim, ako aj novým mechanizmom účinku.

Záver

Úloha farmaceuta je v prípade včasného rozpoznania symptómov a poskytnutia informácií ohľadom terapie, kľúčová. Je nutné preto zorientovať sa v terminológii, vedieť rozpoznať prvotné príznaky ochorenia, možnosti prevencie a v prípade potreby odporučiť pacientovi návštevu lekára. Čo sa týka samotnej terapie BHP, práve farmaceut by mal vedieť vyhodnotiť účinnosť, ale takisto pacienta varovať pred možnými nežiaducimi účinkami, ktoré sa môžu z ohľadom na mechanizmus účinku liečiv počas terapie vyskytnúť.

Zoznam použitej literatúry dostupný u autorov a v redakcii.

PharmDr. Beáta Sichrovská
Lekárň ADUSCENTRUM s.r.o.
PharmDr. Ľubica Sichrovská, PhD.
Lekárň TEXICOM