NIHIL NOCERE

FARMAKOTERAPEUTICKÉ INFORMACE

Měsíčník pro lékaře a farmaceuty

11

2005

Obsah:

Diseminovaná intravaskulární koagulace - dokončení..... 1
Farmakoterapie benigní hyperplázie prostaty 2

DISEMINOVANÁ INTRAVASKULÁRNÍ KOAGULACE

Pokračování z čísla 10/2005

Návrh léčebného postupu dle fází DIC:

Počáteční fáze – heparin nefrakcionovaný 10 000 – 20 000 j./24 hodin či nízkomolekulární (LMWH) 100 IU/kg à 24 hodin; antithrombin (Antithrombin III od různých výrobců) při průkazu jeho nedostatku. V případě meningokokových sepsí, ale i těžkých sepsí obecně s multiorgánovou dysfunkcí s přesně definovanými okolnostmi oběhového selhání je indikováno podání proteinu C (dle dosavadních studií – viz výše – rekombinantní aktivovaný protein C (drotekogin alfa) v dávce 24 µg/kg tělesné hmotnosti a 24 hod. po dobu 96 hodin).

Časná fáze konzumpce – čerstvě zmražená plazma – ČZP (FFP), popřípadě kryoprotein; antithrombin s cílem dosažení jeho normálních hodnot, heparin (0 – 600 IU/hod. či 100 IU/kg tělesné hmotnosti à 24 hod. či LMWH).

Pozdní fáze konzumpce – ČZP (FFP) (10 – 40 ml/kg tělesné hmotnosti a 24 hod.) [10]/, antithrombin (dle výpočtu: % hodnoty požadovaného vzestupu – % výchozí hodnoty x kg tělesné hmotnosti x 0.6 = počet j. Antithrombinu III), fibrinogen (1 až 2 g/24 hod.), trombokoncentrát – 1-2 transfuzní jednotky (TU) za 24hodin, případně dle potřeby v kratších časových intervalech.

Hyperfibrinolýza – aprotinin (bolus 200000 j. a následně 100000 j./1 h), event. kyselina tranexamová – EXACYL inj. v dávce 1 amp. (500 mg) za 8 či 6 hodin pomalu intravenózně.

Indikace antithrombinu je stále předmětem polemik. Existuje řada studií – nikoliv však stejně proponovaných – které poskytují informace o přínosu léčby koncentráty antithrombinu. Dá se říci, že tam, kde je přítomen závažnější defekt antithrombinu, již z logického hlediska může tato porucha přispívat k negativnímu vývoji syndromu. Jeho korekce by měla, podobně jako korekce dalších defektů, vést za současného zpřetrhání patogenetických mechanismů vedoucích k těmto defektům k pozitivnímu účinku, jak pro to ostatně svědčí srovnání publikované v roce 1999[13]/.

V současné době se začínají objevovat i práce podtrhující i protizánětlivý účinek inhibitorů. Je dokumentován i u proteinu C, jehož dominantní využití se posouvá do oblasti rozvratu koagulace především v souvislosti se septickými, resp. infekčními závažnými stavy. Studie PROWES, která testuje podávání koncentrátu proteinu C (jeho rekombinantní aktivní formy) nakonec vyústila v jeho registraci pro podání nemocným s rozvratem koagulace provázejícím meningeální sepsi[2]/.

Z dalších inhibitorů ovlivňujících koagulaci je třeba se zdržet u rekombinantního trombomodulinu, který je významnou součástí systému proteinu C, a dále rekombinantního TFPI, který je inhibitorem tkáňového faktoru, resp. zevní cesty koagulace. Oba jsou spíše předmětem výzkumného zájmu a zatím se v rámci léčby DIC běžně nepoužívají[8]/.

K léčbě krvácivých projevů jsou k dispozici transfuzní přípravky, krevní deriváty a hemostyptika. Z transfuzních přípravků se jedná především o krevní destičky, resp. jejich koncentráty získávané od jednoho nebo více dárců, dále o čerstvě zmraženou plazmu a kryoprotein. Z krevních derivátů lze využít faktorů protrombinového komplexu (Prothromplex, PPSB frakce), koncentráty faktorů VIII, IX, případně fibrinogenu. Jako univerzální hemostyptikum lze podat rekombinantní aktivovaný faktor VII, kterým lze řešit poruchy nejen plazmatické, ale i poruchy primárního hemostázy či lokálního stavění krvácení[15]/.

Dávkování plazmatických derivátů se řídí podle míry prodloužení globálních testů koagulace, podle hladiny sledovaných faktorů a zároveň podle intenzity procesu konzumpce či obratu jednotlivých komponent koagulace.

Z hemostyptik je krom univerzálního rFVIIa k dispozici také etamsylát používaný k tišení především slizničního krvácení, dále hormonální přípravky (terlipressin, somatostatin apod.), které se používají v této indikaci zřídka a nakonec i antifibrinolytika, jejichž doména by byla v ovlivňování hyperfibrinolýzy prokazované buď časem euglobulinové fibrinolýzy nebo pomocí TEG. Z antifibrinolytik, která jsou podávána většinou jako ultimum refugium, je k dispozici aprotinin a ze syntetických přípravků kyselina paraaminobenzoová, epsilon-aminokapronová nebo tranexamová. Podávají se i přes koagulum-stabilizující účinek.

Závěr

DIC je stále obávanou a závažnou klinickou komplikací řady dramatických akutních, ale i méně naléhavých chronických patologických stavů. Stále při svém rozvoji mají vysokou mortalitu, stále nejsou zcela spolehlivě diagnostikovatelné a léčitelné. Specifická léčba ani tohoto syndromu samotného, ani jeho rozvoje v závislosti na specifickém agens neexistuje. Stále je platné, že nejúčinnější je komplexní péče – léčba, která postihuje celý problém na úrovni vyvolávající příčiny, ale i ve sledování dynamiky narušení hemokoagulační rovnováhy. Zvláště v dnešní době, kdy jsou choroby nazírány na jedné straně i z ekonomického hlediska a na druhé straně z hlediska forenzního je nutno dbát i na to, aby byla provedena patřičná vyšetření v požadovém rozsahu i kvalitě a aby léčba postihovala patřičným způsobem jak základní onemocnění, tak i jeho komplikace v celé dynamice procesu. Nezbytnou součástí péče je i řádné vedení dokumentace, která dokáže přinést důkaz o dostatečné péči v případě nepříznivého vývoje a fatálního vyústění zrádného syndromu DIC, který může stále překvapovat.

Literatura

1) Bell WR. The Pathophysiology of Disseminated Intravascular Coagulation. Seminars in Hematology 1994, 31: 19 – 24.
2) Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJJ. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. New England Journal od Medicine, 2001, 344: 699 – 709.
3) Bick RL. Disseminated Intravascular Coagulation. Objective Laboratory Diagnostic Criteria and Guidelines for Management. Clinics in Laboratory Medicine, 1994, 14(4): 729 – 769.
4) Bick RL. Disseminated Intravascular Coagulation. A Review of Etiology, Pathophysiology, Diagnosis and Management: Guidelines for Care. Clini Appl Thrombosis/Hemostasis, 2002, 8(1): 1 – 31.
5) Bull BS, Bull MH. Hypothesis: Disseminated intravascular inflammation as the inflammatory counterpart to disseminated intravascular coagulation. Proc Ntl. Acad. Sci, 1994, 91: 8190 – 8194.

6) Carey MJ, Rodgers GM. Disseminated Intravascular Coagulation: Clinical and Laboratory Aspects. American Journal of Hematology 1998, 59: 65 – 73.
7) Colman RW. Disseminated Intravascular Coagulation Due to Sepsis. Seminars in Hematology 1994, 31: 10 – 17.
8) Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, George JN (eds). Hemostasis and Thrombosis, Basic Principles & Clinical Practice, Fourth ed. Lippincott Williams&Wilkins A Wolters Kluwer Comp., Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo, 2000: 3 – 1578.
9) Gando S, Nanzaki S, Sasaki S, Kemmotsu O. Significant Correlations between Tissue Factor and Thrombin Markers in Trauma and Septic Patients with Disseminated Intravascular Coagulation. Thrombosis and Haemostasis, 1998, 79: 1111 – 1115.
10) Chowdhury P, Saayman AG, Paulus U, Findlay GP, Collins PW. Efficacy of standard dose and 30 ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parametrs of haemostasis in criticaly ill patients. British Journal of Haematology 2004, 125: 69 – 73.
11) Inthorn D, Hoffman JN. Gerinnungsstoerungen bei Sepsis. Haemostaseologie, 2000, 20: 117 – 123.
12) Kroll MH. Manual of Coagulation Disorders. Blackwell Science Inc. 2001: 1 – 241.
13) Levi M, de Jonge E, van der Poll T, ten Cate H. Disseminated Intravascular Coagulation. Thrombosis and Haemostasis 1999, 82(2): 695 – 705.
14) Levi M. Current understanding of disseminated intravascular coagulation. British Journal of Haematology 2004, 124: 567 – 576.
15) Mesters RM, Mannucci PM, Coppola R. Factor VIIa and antithrombin III activity during severe sepsis and septic shock in neutropenic patients. Blood 1996, 88: 881 – 886.
16) Penka M, Buliková A, Matýšková M, Zavřelová J. Diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC). Grada Praha, 2003, 9 – 231.
17) Pindur G, Ziegler S, Kleinschmidr S. Melagtran und Ximelagtran, Phramakologische Eigenschaften und anaesthesiologische Aspekte. Klinische Pharmakologie. Anesthesist 2003, 52: 1171 – 1175.
18) Preissner KT. Biochemie und Physiologie der Blutgerrinung und Fibrinolyse. Haemostaseologie 2004, 24: 84 – 93.
19) Rezende SM, Simmonds RE, Lane DA. Coagulation, inflammation, and Apoptosis: different roles for protein S and protein S-C4b binding protein complex. Blood 2004, 103(4): 1192 – 1201.
20) Taylor FB Jr, Tob CH, Hoots K, Wada H, Levi M. Towards a definition, clinical and laboratory criteria and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. Thrombosis and Haemostasis 2000, 86: 1327 – 1330.

FARMAKOTERAPIE BENIGNÍ HYPERPLÁZIE PROSTATY

Benigní hyperplázie prostaty (BHP) je jedno z nejčastějších onemocnění postihující stárnoucí muže. Prevalence stoupá s věkem a lze ji histologicky prokázat u více než 50 % mužů starších 60 let. Obecně lze říci, že jde o progresivní onemocnění, které může skončit selháním funkcí dolních močových cest a renální insuficiencí. Výzkum v oblasti farmakologie v posledních deseti až patnácti letech vedl k aplikaci nových léků a způsobil výrazný posun v terapii BHP. Klasické operace jsou stále více nahrazovány medikamentózní léčbou a vývoj zaznamenaly i minimální invazivní techniky. Diagnóza BHP je založena na histologickém nálezu. Tento fakt však ještě neznamená přítomnost obtěžujících symptomů (lower urinary tract symptoms – LUTS) ani výtokové obstrukce (bladder outlet obstruction – BOO), proto je často používán termín benigní prostatické obstrukce (BPO) vyjadřující obstrukci na podkladě BHP. Kombinace BHP, BOO a LUTS je základem pro klinickou diagnózu BPO[1]/.

Obstrukce na podkladě BHP má vliv na funkci močového měchýře, a to jak na fázi jímací, tak na fázi evakuační. Evakuační symptomy jsou připisovány vlastní obstrukci (proto se jim dříve říkalo obstrukční), která je dána jak faktickým nárůstem prostatické tkáně (statická složka), tak napětím na buňkách hladké svaloviny prostaty a pouzdra způsobeným zvýšenou stimulací adrenergních receptorů (dynamická složka). Patří k nim retardace startu, mikce s lisem, slabý proud a močová retence. Není-li diagnóza provedena včas, mohou vyústit ve vážné poškození zdraví. Nemocného však obvykle přivedou k lékaři symptomy jímací (dříve iritační), které ho dráždí, zkracují interval mezi mikcemi, ale až na zhoršení kvality života (QOL) neznamenají pro pacienta bezprostřední ohrožení zdraví. Jde o polakisurie, nykturie a urgence. Výskyt LUTS a jejich vliv na kvalitu života je vysoce variabilní. Navíc jde o symptomy ne vždy spojené se subvezikální obstrukcí, ale vyskytující se i u jiných závažných onemocnění dolních močových cest (zánět, nádor, konkrement, zúžení močové trubice, neurologická onemocnění). Proto musí být všichni nemocní s LUTS důsledně urologicky vyšetřeni. U mužů s BHP se mohou objevit i poruchy v oblasti sexuální. Spadají na vrub LUTS a jejich důsledkům, jako jsou poruchy spánku a obavy z onemocnění. Svojí roli může hrát i zvýšená stimulace adrenergních receptorů[1, 2, 3]/.

Farmakoterapie BHP

Současný posun v terapii BHP od chirurgické k medikamentózní léčbě vznikl navzdory tomu, že co do zlepšení symptomového skóre i močového proudu přináší chirurgická léčba nejlepší výsledky. Pacienti však stále častěji vyjadřují obavy z hospitalizace a invazivního výkonu a v centru jejich zájmu je hlavně úleva od obtěžujících symptomů a kvalita života[4]/. Z tohoto důvodu a s ohledem na nové dostupné léčivé přípravky je medikamentózní léčba metodou volby pro většinu pacientů a chirurgická léčba zůstává rezervována pro nemocné, u nichž farmakoterapie selhala. Výjimku tvoří jen jasné indikace chirurgické intervence, jako jsou akutní močová retence, recidivující uroinfekce, cystolitiáza, hydronefróza, renální insuficience a hematurie z dilatovaných cév na bázi měchýře.

Pokud má pacient potíže na podkladě obstrukce z BHP a nejsou-li indikace k neodkladné operační léčbě, je farmakoterapie metodou první volby. V současné době jsou široce přijímány a různými standardy doporučovány dvě skupiny léků s rozdílným účinkem – blokátory alfa-adrenergních receptorů (alfa-blokátory) a inhibitory 5-alfa reduktázy. Třetí skupinu tvoří rostlinné extrakty a byť jsou v některých zemích široce užívány, nelze je k léčbě z několika důvodů doporučit.

Alfa-blokátory

Alfa-blokátory se používají v terapii BHP již více než 10 let. Rychle a účinně ovlivňují symptomy z dolních močových cest, ale nezasahují do přirozeného průběhu onemocnění. Užívání alfa-blokátorů k terapii BHP je založeno na předpokladu, že podkladem klinických symptomů – LUTS – je zvýšený tonus hladké svaloviny prostaty a pouzdra zprostředkovaný alfa-adrenergními receptory. Jde o transmembránově uložené G proteiny, které zprostředkovávají katecholaminový účinek v sympatickém nervovém systému a všechny vážou sympatický neurotransmiter noradrenalin[5]/. Obsazení těchto receptorů vede k rozšíření průsvitu prostatické části močové trubice a ke snížení výtokového odporu. Druhotně se zvětšuje funkční kapacita měchýře a klesá tlak při jeho plnění. Nemocnému se prodlouží interval mezi mikcemi, a pokud trpí urgencemi, mohou tyto i vymizet. V noci se vyspí, celková kvalita života se zlepší, symptomové skóre klesá[6]/.

Prvním alfa-blokátorem testovaným ve studiích na léčbu BHP byl neselektivní antagonista alfa-1 a alfa-2 receptorů fenoxibenzamin. Jeho účinek byl v praxi ověřen, ale lék byl brzy stažen pro vysoký výskyt nežádoucích kardiovaskulárních účinků a potenciální karcinogenitu[7]/. Ačkoliv jsou v prostatické tkáni přítomny jak alfa-1, tak alfa-2 receptory, kontrakce hladké svaloviny prostaty je funkcí zejména alfa-1 receptorů. Tato skutečnost spolu s poznáním, že za nežádoucí účinky jsou zase zodpovědné alfa-2 receptory, vedla k vývoji alfa-1 selektivních blokátorů. Prvním z nich byl prazosin. Jeho poločas 2,5 hodiny ho však proti novým lékům znevýhodňuje a dnes se již nepoužívá. V současné době jsou na trhu k dispozici čtyři alfa-1

selektivní blokátory: terazosin hydrochlorid, doxazosin mesylat, tamsulosin hydrochlorid a alfuzosin hydrochlorid. Co se týká navození úlevy od nepříjemných prostatických symptomů, je jejich účinnost srovnatelná. Liší se však bezpečnostním profilem[8]/. Postupně byly identifikovány 3 typy alfa-1 receptorů: alfa-1A, alfa-1B a alfa-1D. Ve tkáních hyperplastické prostaty jsou dominantní alfa-1A (85 %), v menší míře jsou zastoupeny i alfa-1D (14 %) a zanedbatelné množství alfa-1B. Subtypy alfa-1D jsou přítomny v detruzoru močového měchýře a v míše[5]/. Zdá se, že subvezikální obstrukce je zprostředkována alfa-1A receptory, a že alfa-1D zase inhibují nestabilitu detruzoru[9]/. Toto poznání vedlo k formulaci principu farmakologické uroselektivity, kdy selektivní blokace alfa-1A a alfa-1D je nejlepší terapeutickou volbou pro muže s BHP zvláště s ohledem na skutečnost, že v cévách stoupá zastoupení alfa-1B zvláště po 65. roce věku a vytváří tak dispozici ke vzniku nežádoucích kardiovaskulárních účinků. Klinické výzkumy však tyto teorie zcela nepotvrdily, což vedlo k formulaci tzv. klinické uroselektivity (zlepšení symptomů při minimálním kardiovaskulárním efektu), která jediná je pro nemocného s BHP důležitá[10]/.

Tamsulosin

Má téměř selektivní afinitu k alfa-1A a alfa-1D receptorům. Ve srovnání s placebem významně snižuje symptomové skóre a zvyšuje maximální průtok. Jeho nejčastěji se vyskytujícím nežádoucím účinkem je abnormální ejakulace, která byla pozoována při dávce 0,4 mg/den v 8,4 % a při 0,8 mg/den v 18,1 %[11]/. Je pravděpodobně způsobena snížením uzavíracího tlaku hrdla močového měchýře a kontrakcí semenných váčků[12]/. Navzdory farmakologické uroselektivitě se kardiovaskulární nežádoucí účinky občas objeví. Výskyt ortostatické hypotenze se blíží aplikaci placeba, nicméně relativně častější je výskyt závratí (14,9 % a 17,1 % u 0,4 mg resp. 0,8 mg, placebo 10,1 %) a rhinitis (13,1 % a 17,9 % u 0,4 mg resp. 0,8 mg, placebo 8,3 %). Závratě jsou zřejmě centrálního původu. V České republice je k dispozici preparát OMNIC 0,4 mg.

Alfuzosin

Původně určený k aplikaci třikrát, později dvakrát a nyní i jedenkrát denně, prokázal dobrou účinnost a signifikantní zlepšení symptomového skóre a průtokových poměrů ve srovnání s placebem. Celkový výskyt nežádoucích účinků je minimální a blíží se placebu. Výskyt ortostatické hypotenze a abnormální ejakulace se blížily placebu dokonce i u starších nemocných a u hypertoniků užívajících jiná antihypertenziva. Závratě se vyskytly u 5,7 % nemocných (placebo 2,8 %). Ačkoliv alfuzosin nemá farmakologickou selektivitu jako tamsulosin, je mu přiznávána selektivita klinická[13]/.

Inhibitory 5-alfa reduktázy

Jde o látky zasahující již do přirozeného vývoje BHP inhibicí enzymu, který umožňuje na úrovni prostaty konverzi testosteronu (T) na dihydrotestosteron (DHT). Ten vykazuje mnohem silnější afinitu k androgennímu receptoru než testosteron a je tedy mnohem účinnějším androgenem. V důsledku inhibice přestává prostata růst, její objem se dokonce snižuje a tím i statická komponenta BHP se všemi důsledky na výtokový odpor a LUTS. Protože k příznivému vlivu na LUTS dochází až na základě redukce objemu, což vyžaduje určitý čas, je logické, že LUTS se zmírňují rovněž s časovým odstupem. Nežádoucí účinky terapie jsou drtivou většinou nemocných přijatelné a za-hrnují hlavně oblast sexuální (poruchy ejakulace, libida, erektilní dysfunkci). Jsou známé dva izoenzymy 5-alfa reduktázy – typ 1 a typ 2. Ve tkáních genitálií včetně prostaty dominuje typ 2[14]/.

Finasterid

Byl prvním lékem dostupným pro terapii BHP. Kompetitivní inhibicí ovlivňuje hlavně typ 2 a je slabým inhibitorem typu 1. Redukuje hladinu sérového DHT o 65-70 % a prostatického DHT o 85-90 %[15]/. Hodnoty sérového T zůstávají neovlivněny, takže efekt na libido, fertilitu a sexuální funkce je malý. Vlivem finasteridu dochází k atrofii a apoptóze epiteliálních buněk prostaty a k malým změnám ve stromatu. Nicméně i přes léčbu finasteridem zůstává prostata pod vlivem asi 30% sérového DHT a 10% intraprostatického DHT. Dlouhodobý efekt, tolerance a bezpečnost finasteridu vzhledem k placebu byly prokázány ve studiích, kde byl zohledněn i objem prostaty. Takovou studií dostatečného rozsahu je především studie PLESS. Signifikantního zlepšení bylo dosaženo u prostat objemu většího než 40 ml. Nežádoucí účinky (erektilní dysfunkce, snížení libida, poruchy ejakulace a gynekomastie) se po roce sledování zmírnily a přiblížily placebu. Nicméně během prvního roku je třeba počítat asi s dvojnásobným výskytem těchto potíží ve srovnání s placebem, přičemž toto číslo dále nenarůstá. Symptomové skóre se snížilo o 2,5 bodu a močový proud vzrostl o 1,5 ml/s. Redukcí objemu prostaty byl prokázán přímý vliv na BPO. Signifikantně poklesl počet nemocných s akutní močovou retencí a snížilo se riziko operačního řešení BPO. Finasterid snižuje sérovou hladinu PSA o 50 %, a to zhruba po šesti měsících léčby[16]/. Při vyhledávání karcinomu prostaty je tedy nutné naměřenou sérovou hodnotu vynásobit dvakrát. Před samotným zahájením léčby finasteridem je nutné vyšetřit hladinu sérového PSA a tam, kde nedošlo po 6 měsících ke snížení hodnoty o 50 %, zahájit vyšetřování k vyloučení přítomnosti karcinomu prostaty[17]/.

Dutasterid

Dutasterid je duálním inhibitorem obou izoenzymů 5-alfa reduktázy, typu 1 i typu 2. V rámci klinických studií bylo zjištěno, že po jeho aplikaci dochází k rychlé, trvalé a téměř úplné supresi DHT, a to u prostat objemu většího než 30 ml. Také hladina PSA dosahovala polovičních hodnot a pro detekci karcinomu prostaty tak tento marker zůstal zachován[18]/. Další analýzy ukázaly, že čím většího objemu je prostata v době zahájení terapie a čím větší je její přechodná zóna a vyšší hladina PSA, tím výraznější je účinek dutasteridu. Tolerance dutasteridu je dobrá, k nežádoucím účinkům patří hlavně erektilní dysfunkce, snížení libida, poruchy ejakulace a gynekomastie. Účinek dutasteridu se zdá být porovnatelný s finasteridem, nicméně nástup účinku ve smyslu zlepšení průtokových poměrů a snížení symptomového skóre je rychlejší[19]/.

Fytoterapie

V minulosti byly rostliny zdrojem mnoha léčebných látek. Různorodost a obtížná definovatelnost různých extraktů a neschopnost kvantifikovat jejich farmakologickou aktivitu vedla časem k jejich substituci syntetickými molekulami. Medikamenty k léčbě BHP/LUTS jsou obvykle kompozitními přípravky, jejichž jednotlivé složky nemají licenci a státní farmakologickou kontrolu, takže nemůže být zaručena jejich účinnost, bezpečnost a jakost. Účinnou látku je obvykle obtížné až nemožné určit, stejně tak je pochybné množství látky, které se při perorálním užívání vstřebává. Jde vesměs o mastné kyseliny, alkoholy, triterpény a steroly. Nejčastěji se objevují extrakty z kořene kopřivy, semen dýně, trpasličí palmy nebo africké švestky. V naprosté většině zemí jsou tyto léky hrazeny mimo rámec veřejného zdravotního pojištění, v České republice jsou ale dva takové preparáty hrazeny stejným dílem, jako látky doporučené evropskými nebo americkými standardy. Nemocní s počínajícími LUTS si je přesto rádi kupují v lékárnách, protože jim umožňují vyhnout se nepříjemným okamžikům spojených s čekáním a vyšetřováním v ordinacích urologa. V rané fázi onemocnění často přinášejí pacientům malou úlevu[20]/. I když léčba nepatří mezi doporučené postupy evropské ani americké urologické asociace, je někdy z různých důvodů indikována i urology. Jedním z nich může být i tlak farmaceutických firem.

Kombinační léčba

V souvislosti s oběma skupinami léků, jejichž představitelé se liší mechanismem účinku i jeho nástupem se nabízí otázka, zda-li nemocný s BPO nemůže mít užitek z kombinační léčby alfa-blokátoru s inhibitorem 5-alfa reduktázy. Byly provedeny dvě velké randomizované studie zahrnující doxazosin a finasterid samotný nebo v kombinaci, které neprokázaly žádnou signifikantní výhodu kombinované léčby. Jejich podstatnou nevýhodou však bylo, že většina zařazených nemocných měla prostatu malého objemu, u nichž na podkladě nových pozorování není finasterid vůbec indikován, neboť se jeho efekt nemůže projevit. Teprve další studie MTOPS (The Medical Therapy of Prostatic Symptoms Trial) známou indikaci finasteridu zohlednila a přinesla

odpovědi na zásadní otázky[21]/. Tou nejpodstatnější bylo, zda-li finasterid nebo doxazosin, ať už v monoterapii nebo v kombinaci, může zastavit nebo oddálit přirozenou progresi BHP. Celkem 3407 pacientů zařazených do studie bylo sledováno 4,5 roku. Průměrný objem prostaty v době zařazení byl při tom 36,5 ml. Výsledky jasně ukázaly, že kombinační terapie byla nejefektivnějším způsobem léčby v otázce prevence progrese onemocnění. Riziko akutní močové retence a následného chirurgického výkonu bylo kombinační léčbou rovněž sníženo a týž výsledek přinesla i léčba finasteridem. Monoterapie oběma preparáty i kombinační léčba přinesly zlepšení průtokových poměrů, snížení symptomového skóre ve srovnání s placebem, ale kombinační léčba měla výsledky nejlepší. Studie MTOPS tak přinesla zásadní změnu v náhledu na terapii BHP a BPO. Muži s prostatou malého objemu (pod 30 ml) a s LUTS by měli být léčeni primárně alfa-blokátory. Nemocní s prostatou většího objemu a asymptomatičtí by měli užívat inhibitory 5-alfa reduktázy a ti, kteří mají velkou prostatu a jsou současně symptomatičtí, budou pravděpodobně nejvíce těžit z kombinační léčby.

Závěr

Jak vyplývá ze závěrů velkých klinických studií, BHP je onemocněním, které u řady nemocných probíhá progresivně a není-li léčeno, často končí močovou retencí. Rozvoj farmakoterapie a poznání přirozeného průběhu BHP přispěl k identifikaci rizikových faktorů pro progredující BHP. Je úkolem urologa identifikovat na základě těchto znalostí rizikového pacienta, ať už se symptomy nebo bez nich, a nabídnout mu příslušnou léčbu. Nemocné s nevelkými symptomy, malou prostatou a nízkou hodnotou PSA lze pouze sledovat. V případě prostaty většího objemu nebo vyššího PSA je třeba uvažovat o terapii inhibitory 5-alfa reduktázy a jsou-li přítomny symptomy, léčit je i alfa-blokátory. Při jasných indikacích k operaci je třeba neotálet a nemocným operační výkon ihned doporučit.

Literatura

1. Anderson KE. Storage and voiding symptoms: patophysiologic aspects. *Urology.* 2003; 62(5B): 3-10.
2. AUA Guidelines on Management of Benign Prostatic Hyperplasia (2003). Chapter 1: Diagnosis and treatment recomendations. *J Urol* 2003; 170: 530-547.
3. Roehrborn CG, McConnell JD. Etiology, pathophysiology, epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Sein AJ. Cambpbell´ s Urology. 8th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 2002; pp 1297-1330.
4. Lukacs B, Grange JC, Comet D, et al. One-year follow up of 2829 patients with moderate to severe lower urinary tract symptoms treated with alfuzosin in general praktice according to IPSS and health-related duality-of-life questionnaire. *Urology* 2000; 55: 540-546.
5. Schwinn, DA. The role of sloha-1-adrenergic receptor subtypes in lower urinary tract symptoms. *BJU Int*, suppl, 88: 27, 2001.
6. Roehrborn CG. Are all alpha-blockers crated equal? An update. *Urology* 2002; 59 (Suppl 2A): 3-6.
7. Caine M. Alpha-adrenergic blockers for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 1990; 17: 641-649.
8. Akduman B, Crawford ED. Terazosin, doxazosin and prazosin: current clinical experience. *Urology,* suppl, 58: 49, 2001.
9. Malloy BJ, Price DT, Price RR, et al. Alpha1-adrenergic receptor subtypes in human detrusor. *J Urol* 1998; 160: 937-943.
10. Roehrborn CG, Schwinn, DA. Sloha-adrenergic receptor and thein inhibitors in košer urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2004; 171: 1029-1035.
11. Narayan P, Lepor H. Long-term, open-label, phase III multicenter study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2001; 57: 466-470.
12. Guliano F, Allard J, McKenna K, et al. Tamsulosin has more deleterious effects than alfuzosin on parameters characterizing ejaculation in anesthetized rats. Int J Import Res 2002; 14(suppl): S1-S38.
13. Lukacs B, Grange JC, Comet D, et al. Prospetive follow-up of 3228 patients suffering from clinical benign prostatic hyperplasia (BPH) treated for 3 years with alfuzosin in general practice. *Prog Urol* 1999; 9: 271-280.
14. Bartsch G, Rittmaster RS, Klocker H, Dihydrotestosteron and the concept of 5alpha-reductase inhibition in human benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2000; 37: 367-380.
15. Foley CL, Kirby RS. 5Alpha-reductase inhibitors: What´ s new? Curr Opin Urol 2003; 13(1): 31-37.
16. Guess HA, Hryze JF, Gormley GJ. The effect of finasteride on the prostate-specific antigen in men with benign prostatic hyperplasia. Prostate 1993; 22: 31-37.
17. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, AndrioleG, Liber M, Holtgrewe HL, et al. The effects of finasterid on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasterid Long-Term Efficacy and Safety Study Group. N Engl J Med 1998; 338:557-563.
18. Bartsch G, Rittmaster RS, Klocker H. Dihydrotestosteron and the koncept of 5alfa-reductase inhibition ain human benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2000; 37: 367-380.
19. Andriole GL, Kirby R. Safety and tolerability of the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 2003; 44: 82-88.
20. Chapple CHR. Pharmacological therapy of benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptoms: an overview for the practising clinician. *BJU Int (Update series)* 2004; 94: 738-744.
21. McConnell JD, Roehrborn CG, Baptista OM, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, et al. Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride and combination therapy on the clinical progression of the benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349: 2387-2398.

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv s podporou Nadace prof. Skarnitzla a distribuovány jako příloha Věstníku SÚKL a časopisu ČLK zdarma nebo na objednávku za uhrazení poštovného (100,- Kč).

Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

Šéfredaktor: MUDr. Marie Alušíková, CSc.
Odborní redaktoři: MUDr. Jan Petráček, MUDr. Martina Kotulková
Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.
Redakční rada: Doc. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FNKV; Prof. MUDr. Z. Fendrich, CSc., FaFUK; MUDr. J. Haber, CSc., VFN; RNDr. J. Kramlová, lékárna FN Motol; MUDr. J. Lyer, Sante; MUDr. B. Seifert, praktický lékař; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; MUDr. M. Šmíd, CSc., SÚKL; Doc. MUDr.T. Vaněk, CSc., FNKV; MUDr. J. Zicha, DTC, Praha 4; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.
Poradní sbor: Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; MUDr. M. Jirásková, CSc., VFN; Doc. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Doc. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 52.000 výtisků
Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10
Na internetu naleznete FI na domovské adrese SÚKL (www.sukl.cz).
ISSN 1211 - 0647
MK ČR E 7101