

P. Navrátil

Urologická klinika FN a LF UK
Hradec Králové
přednosta: doc. MUDr. P. Morávek, CSc.

UROSELEKTIVITA ALFUZOSINU PŘI LÉČBĚ PACIENTŮ SE SYMPTOMY BPH

KLÍČOVÁ SLOVA

Alfuzosin
Klinická uroselektivita
Kvalita života
Sexuální funkce
Benigní hyperplazie prostaty

SOUHRN

Otevřená multicentrická studie zahrnovala 805 pacientů se symptomy BPH léčených alfuzosinem po dobu 3 měsíců. Během studie užívali pacienti Xatral® 5SR 2x denně 5 mg bez titrace dávky. Po dobu sledování byli pacienti každý měsíc monitorováni. Bylo hodnoceno mezinárodní skóre prostatických symptomů (I-PSS), dotazník Americké urologické asociace pro benigní hyperplazii prostaty (AUA), dále erektilní schopnost, byl kontrolován krevní tlak, sledována nová medikace, pátráno po nežádoucích účincích. Hlavní kritéria hodnocení byla bezpečnost a účinnost podaného léku a ovlivnění kvality života z hlediska močových symptomů a sexuálních funkcí. Studie prokázala možnosti medikamentózní terapie benigní hyperplazie prostaty (BHP). Klinická uroselektivita alfuzosinu byla prokázána zlepšením symptomů dolních močových cest při minimálním výskytu nežádoucích účinků, včetně vlivu na erektilní schopnosti léčených mužů.

KEY WORDS

Alfuzosin
Clinical uroselectivity
Quality of life
Sexual functions
Benign prostatic hyperplasia

SUMMARY

UROSELECTIVITY OF ALFUZOSIN IN TREATMENT OF PATIENTS WITH BPH SYMPTOMS

The number of 805 patients with BPH symptoms treated with alfuzosin for three months were included in the open multicentric study. Patients were treated with Xatral® 5SR 5mg twice a day without doses titration. Patients were monitored regularly every month during the studied period. We evaluated the International Prostatic Symptoms Score (I-PSS), questionnaire for benign prostatic hyperplasia of American Urology Association (AUA) and the erectile function, the blood pressure was monitored, we followed new medications and searched for adverse events. Main criteria of evaluation included safety and effectiveness of studied drug and drug influence on the life quality in the means of urinary symptoms and sexual functions. This study demonstrated options of medicamentous treatment of benign prostatic hyperplasia (BHP). The improvement of lower urinary tract symptoms with minimal occurrence of adverse events documented the clinical uroselectivity of alfuzosin together with its influence on the erectile functions of treated men.

ÚVOD

Kontraktilita svaloviny uretrálního a prostatického hladkého svalstva je řízena sympatickou inervací prostřednictvím α -receptorů sympatiku [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]. α_1 - receptory jsou přítomny v mnoha tkáních, dominantně pak v hladké svalovině cév a dolního močového traktu [8]. Uroselektivita je obvykle definována jako preferenční účinek na uretrálně/prostatický tlak bez vlivu na kardiovaskulární systém a CNS. Klinická uroselektivita je definována jako maximální klinický účinek na symptomy BHP (LUTS) a urodynamiku bez vedlejších účinků.

Je známo, že blokátory α_1 -receptorů přispívají ke zmírnění prostatické obstrukce močového měchýře snížením dynamické složky obstrukce při BHP [2, 3, 9, 10, 11].

MATERIÁL A METODY

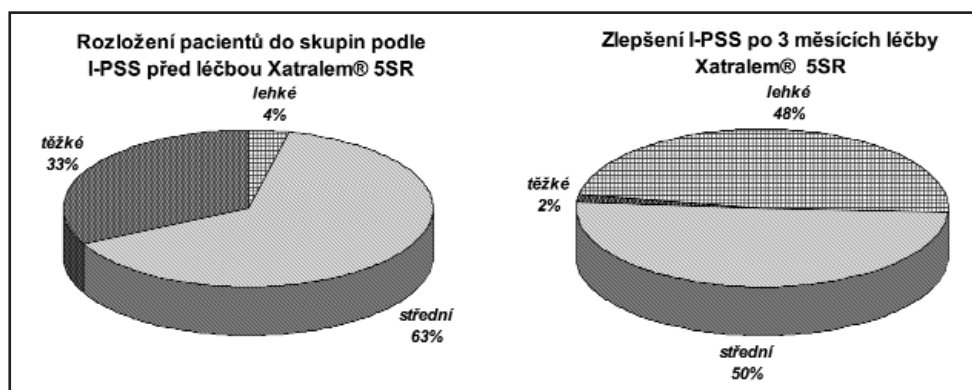
Soubor tvořilo 805 pacientů ze 79 urologických center z celé České republiky, léčených Xatralem® 5SR 2x denně, sledovaných po dobu tří měsíců. Kritéria pro zařazení byla symptomatická BHP, věk

45 - 75 let, nepřítomnost závažných přidružených onemocnění (onkologická onemocnění močového traktu a závažná kardiovaskulární onemocnění), nepřítomnost souběžné léčby s rizikem interakce s alfuzosinem, a souhlas pacienta. Během sledování byly uskutečněny celkem tři návštěvy (D 0, D 42, D 84), při nichž byla hodnocena účinnost léčby prostřednictvím I-PSS skóre (skóre bylo použito k rozdělení skupin pacientů na skupiny s lehkými, středními a těžkými symptomy), dotazníku „AUA“ na kvalitu života (BPH impact index) a dotazníku na hodnocení sexuálních funkcí (libido, erekce, spokojenost s pohlavním životem). Bezpečnost byla hodnocena na základě pravidelného klinického vyšetření krevního tlaku a výskytem nežádoucích účinků. Na závěr každé návštěvy vyjadřovali celkové hodnocení účinnosti a bezpečnosti jak lékař, tak pacient.

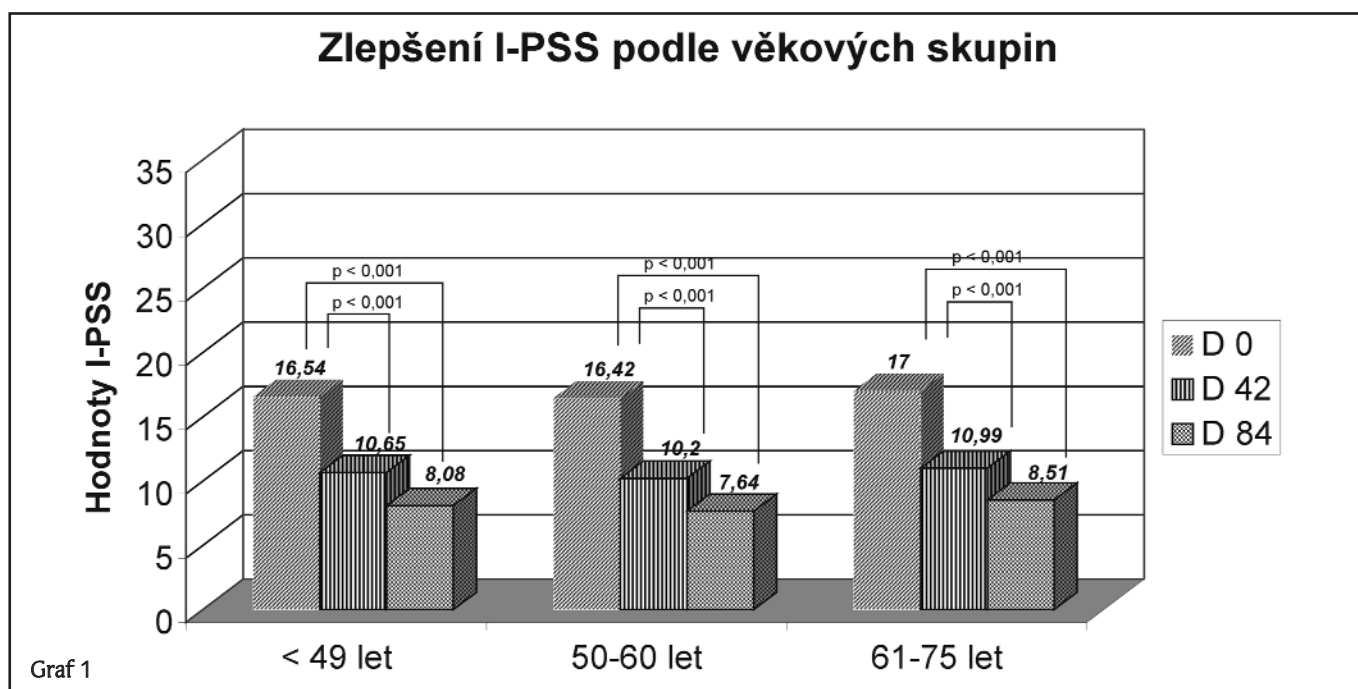
VÝSLEDKY

Do studie bylo zařazeno 805 pacientů s průměrným věkem 63 let, přičemž 94,9 % pacientů bylo ve věku mezi 50 a 75 lety (věkové rozložení pacientů viz tab. 1). Studii dokončili podle plánu 793 pacientů (98,4 %). Pro vedlejší účinky nedokončili sledování 3 pacienti (0,4 %). Z přidružených onemocnění se v 11,6 % jednalo o ICHS, v 10,4 % o výskyt samostatné hypertenze a v 5 % o ostatní kardiovaskulární (KV) onemocnění (viz tab. 2).

Sledovaná přidružená léčba zahrnovala hlavně antihypertenziva (z důvodů možných interakcí s alfuzosinem): beta-blokátory 5,5 %, diuretika 2,7 %, ACE-I 2,6 %, kalciové blokátory 2,7 %, antihypertenziva s kombinovaným účinkem 7,1 % (viz tab. 3).

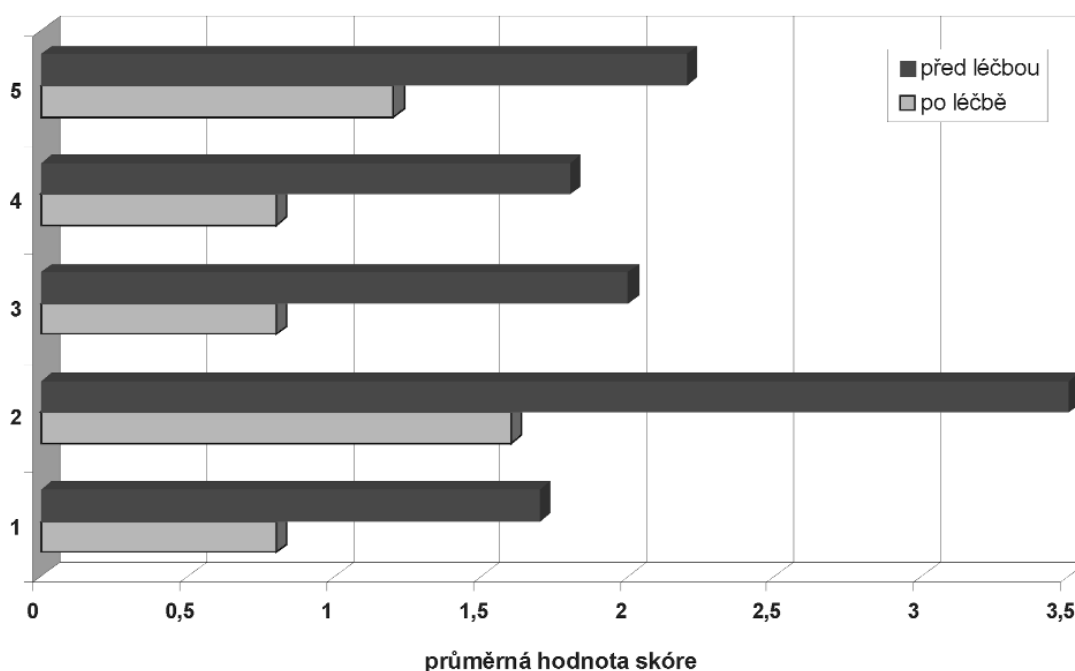


Graf 2. I-PSS - hodnocení symptomů: lehké 1 - 7, střední 8 - 19, těžké 20 - 35.



Graf 1

Zlepšení kvality života hodnocením dotazníku "AUA" (BPH impact index)



Graf 3. Otázka č. 1. Do jaké míry Vás v období posledního měsíce obtěžují příznaky spojené s problémy s močením?
 Otázka č. 2. Měl jste za poslední měsíce obavy o své zdraví v souvislosti s obtížemi spojenými s močením?
 Otázka č. 3. Celkově řečeno, jaké trápení Vám během posledních měsíců činily Vaše obtíže s močením?
 Otázka č. 4. Kdybyste měl zbytek života strávit s takovým stavem močení jako nyní, jak byste se cítil?
 Otázka č. 5. Jak často Vás během posledního měsíce Vaše obtíže s močením vyřazovaly z běžného denního života?

Rozložení pacientů podle závažnosti symptomů dle I-PSS bylo ve třech věkových skupinách (které byly při statistickém zpracování stanoveny < 49 let, 50 - 60 let, 61 - 75 let) na začátku studie ve všech věkových kategoriích obdobné, tzn. ve skupině lehké symptomů (I-PSS 0 - 7) bylo léčeno 29 pacientů (3,6 %) ve střední skupině (I-PSS 8 - 19) 513 pacientů (63,8 %) a ve skupině těžké (I-PSS 20 - 35) 262 pacientů (32,6 %).

Již v průběhu léčby došlo ke zmírnění obtíží. Po měsíci aktivní léčby došlo ke statisticky významnému ústupu symptomů ($p < 0,001$) a k přesunu nemocných z třetí skupiny do druhé a první, a to bez ohledu na věk (viz graf 1). Na konci tříměsíčního sledování byly mírné symptomy hodnocené pomocí I-PSS skóre u 384 pacientů

(48,1 %), střední u 400 pacientů (50,1 %) a těžké u čtrnácti pacientů (1,8 %) (viz graf 2).

Při zaměření na specifickou skupinu mužů v tzv. „předdůchodovém“ věku (tzn. 50 - 60 let) byl patrný ústup těžkých symptomů (IPSS 19 - 35) po první kontrole o 28 % a prakticky se tím všichni pacienti přesunuli do skupiny střední a lehké.

Statisticky významné změny kvality života vzhledem k obtížím spojeným s problémy při močení (dotazník AUA, BPH impact index) byly také pozorovány již po prvním měsíci užívání alfuzosinu ($p < 0,001$) (viz graf 3).

Tab. 1. Věkové rozložení pacientů.

Věkové skupiny	počet pacientů	%
45 - 49	38	4,7
50 - 60	252	31,3
61 - 75	515	64,0
Celkem	805	100

Tab. 2. Přidružená onemocnění.

Skupina onemocnění	počet pacientů	%
ICHS	93	11,6
Samostatná hypertenze	84	10,4
Ostatní KV onemocnění	41	5,0
Ostatní onemocnění	253	31,4
Celkem	471	58,4

Tab. 3. Přidružená léčba.

Skupina léků	počet pacientů	%
Diuretika	22	2,7
Betablokátory	44	5,5
Blokátory kalciových kanálů	9	1,1
ACEI	21	2,6
Centr působící antihypertenziva	2	0,2
Kombinovaná antihypertenziva	57	7,1
Ostatní skupiny léků	243	30,2
Celkem	398	49,4

Tab. 4. Vedlejší účinky.

Příznak	počet pacientů	%
Hypotenze	2	0,2
Asymptomatická hypotenze	7	0,8
Únava	3	0,3
Bolest hlavy	2	0,2
Závrať	1	0,1
Bolest na hrudi	1	0,1
Celkem	16	1,7

Sexuální aktivita jako parametr hodnocení kvality života (libido, erekce, spokojenost se sexuálním životem) se během léčby alfuzosinem prakticky nezměnila (někteří nemocní udávali oddálení ejakulace, avšak tento fenomén nebyl v zájmu naší studie). Hodnocení změny sexuální aktivity se během sledování zúčastnilo celkem 77,9 % pacientů. Ve všech třech otázkách byly změny mírně pozitivní (zlepšení), ale ve statistickém vyhodnocení k významným změnám nedošlo ($p < 0,017$).

Incidence nežádoucích účinků byla nízká (1,7 %), závažný nežádoucí účinek nebyl hlášen. Vyskytlo se 7 případů asymptomatické hypotenze (ve dvou případech se na hypotenzi nejspíše podílela kombinace antihypertenziv - kalciové blokátory, ACEI, nitráty), 2 případy symptomatické hypotenze (v jednom případě vedla k předčasnému ukončení sledování). Střední systolický tlak

vstojie při léčbě alfuzosinem nepoklesl o více jak 4 mm Hg $\pm 14,4$ oproti hodnotám před léčbou.

Z ostatních nežádoucích účinků se vyskytlo vertigo 0,1 %, únava 0,3 %, bolest hlavy 0,2 %, bolest na hrudi 0,1 % případů (viz tab. 4).

DISKUSE

Terapeutická účinnost alfuzosinu byla hodnocena podle změn LUTS. Na základě hodnocení lékařů došlo v této studii ke značnému zlepšení LUTS u více než 58 % nemocných. U dalších 26 % pacientů došlo alespoň k mírnému zlepšení. Podle celkového klinického hodnocení lékařem, do něhož patří i posouzení změny (zlepšení) kvality života, došlo ke značnému zlepšení v 71 % případů. Pozoruhodný posun byl patrný zvláště u skupiny pacientů s těžkými symptomy (I-PSS 19 - 35), těch bylo na počátku studie 33 %. Na základě hodnocení skóre symptomů bylo u těchto nemocných statisticky významné zlepšení již při první kontrole (tj. po prvním měsíci léčby alfuzosinem), a to bez rozdílu věku pacientů. Pokles na 5 % pacientů s přetrvávajícími symptomy během prvního měsíce léčby pokračoval a na konci studie si stěžovala na výrazné prostatické obtíže necelá 2 % nemocných.

Ve skupině „padesátiletých“, kde počet mužů s prostatickými obtížemi rapidně stoupá (což potvrdilo i věkové rozložení v naší studii), byl efekt léčby v prvním měsíci ještě rychlejší s poklesem na pouhých 3 % nemocných stěžujících si nadále na významné obtíže spojené s močením. Z pohledu pacienta došlo k posunu kvality života také již během léčby alfuzosinem. Kvalita života se výrazně snižuje vyřazením z běžného společenského života. Podle dotazníku „AUA“ (BPH impact index), zaměřeného na kvalitu života při obtížích spojených s problémy při močení, na počátku studie uvedlo například 10,9 % pacientů výrazné omezení i běžného denního života. Na konci studie uvedlo tento subjektivní pocit jen 0,4 % nemocných. 27 % pacientů během léčby alfuzosinem zcela přestalo mít obavy z běžného společenského života, protože léčbou došlo k výraznému ústupu prostatických obtíží.

Kvalitu života doplňuje i sexuální život. Míra ovlivnění sexuálních funkcí léčbou alfuzosinem byla během studie hodnocena podle dotazníku na sexuální život pacienta. Výsledky ukazují, že uroselektivní α_1 -blokátory negativně neovlivňují sexuální funkce (tzn. libido, erekci), čímž významně přispívají k dalšímu zlepšení kvality života.

Věk, přidružená kardiovaskulární onemocnění a jejich medikamentózní léčba statisticky významně neovlivnily výskyt nežádoucích účinků při léčbě alfuzosinem.

ZÁVĚR

Alfuzosin je pokládán za první uroselektivní blokátor α -adrenoceptorů, byť zatím nebyla publikována studie, jež by se zabývala jeho specifitou k subtypům α_1 -adrenergního receptoru [12]. Diskutována je rovněž možnost navození apoptózy, tedy „přirozené“ buněčné smrti, jako jeden z účinků α -lytik. Mnohé práce jsou však experimentální a nelze v brzké době očekávat uspokojivou odpověď [13]. Z toho vyplývá i dosud nedorozšířená otázka ovlivnění nestabilní veziky, ať již preparáty působícími přes

kalciový kanál [14], nebo vývojem stále selektivnějších blokátorů a adrenoceptorů [15]. Jejich efekt se pak předpokládá směrem k ovlivnění α_{1A} -adrenaceptoru.

BPH je problémem mužů středního a vyššího věku. Ke zhoršení kvality života dochází snížením společenského uplatnění. V posledních 10 letech bylo vynaloženo mnoho úsilí na rozvoj farmakoterapie prostatických obtíží. Studie s Xatralem® prokázala možnosti medikamentózní terapie BPH. Klinická uroselektivita tohoto alfa-blokátoru byla prokázána zlepšením LUTS při minimálním výskytu nežádoucích účinků spojených s blokadou α_1 -adrenergických receptorů a ovlivněním sexuálních funkcí. Zlepšení LUTS po terapii alfuzosinem významně přispělo k zařazení nemocných s BPH opět do běžného denního života.

LITERATURA

1. Caine M, Raz S: Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate. Prostatic capsule and bladder neck. Brit. J. Urol. (1975) 47:s. 193-202.
2. Višňovský P, Veselský Z: Farmakologické aspekty konzervativní léčby benigní hypertrofie prostaty, Prakt.Lék.,78,No.8,p.426-430, 1998.
3. Višňovský P, Veselský Z: Přehled léčiv používaných při terapii benigní hypertrofie prostaty, Slov.Lék.,9, s.29 - 32, 1998.
4. Veselský Z: Pygeum africanum v kauzální terapii benigní hyperplázie prostaty, JAMA,roč.8.,č.4,duben 2000, s 326.
5. Veselský Z: Farmakologické možnosti kauzální léčby benigní hyperplázie prostaty, Medicina, roč.VII, č.5, květen 2000, str. 19.
6. Veselský Z: Možnosti farmakologického ovlivnění benigní hyperplázie prostaty, Lékařské Listy,č.22,roč. XLIX,2.6.2000, s.4.
7. Veselský Z, Višňovský P, Macek P: Možnosti symptomatické a kauzální farmakoterapie benigní hyperplázie prostaty, vyd.Laboratoires Fournier, 2000, s.1-8.
8. Lepor H: Rationale for alpha-blockade in B.P.H. therapy. Third international consultation on B.P.H., Paris SCI, 1996, s.531-537.
9. Caine M: The present role of alpha-adrenergic blockers in the treatment of B.P.H., Urol. (1986) 1, 136 : s.1-4.
10. Andersson KE, in documents from 3rd International conference of B.P.H. - 1995 (WHO), redig. A.T.K., Cockett S. Khoury et al., publ. S.C.I. Ltd..
11. Jardin A: Alfuzosin for treatment of benign prostatic hypertrophy The Lancet (1991) 37, s.1457-1461.
12. Pulito VL, Li X, Varga SS et al.: An investigation of the uroselective properties of four novel alpha (1 α)-adrenergic receptor subtype-selective antagonists, J Phar-macol Exp Ther, Jul., 294(1), 2000, s.224 - 229.
13. Marcelli M, Shao TC, Li X et al.: Induction of apoptosis in BPH stromal cells by adenoviral-mediated overexpression of caspase-7, J Urol, Aug.,164(2), 2000, s.518 - 525.
14. Abrahamsson PA, Dizely N, Alm P et al.: Calcitonin and calcitonin gene-related peptide in the human prostate gland, prostate, Aug. 1, 44(3), 2000, s. 181 - 186.
15. Ikegaki I: Pharmacological properties of naftopidil, a drug for treatment of the bladder outlet obstruction for patients with benign prostatic hyperplasia, Nippon Yakurigaku Zasshi, Aug.,116(2), 2000, s.63 - 69.

as. MUDr. Pavel Navrátil, CSc.
Urologická klinika FN a LF
Hradec Králové