

PRINCIPII MODERNE ALE TERAPIEI MEDICAMENTOASE ÎN HIPERTROFIA BENIGNĂ A PROSTATEI

V. Ambert*, I. Chira*, T. Radu*, N. Noica*

REZUMAT

Se discută indicațiile, contraindicațiile și eficiența tratamentului medicamentos în hipertrofia benignă de prostată. Se insistă asupra selecționării cazurilor care pot beneficia de un astfel de tratament. Principalele grupe de medicamente utilizate sunt următoarele: blocanții receptorilor α -adrenergici, inhibitorii de 5- α reductază (finasterid) și fitoterapia.

Cuvinte cheie: hipertrofie benignă de prostată, blocanți ai receptorilor α -adrenergici, inhibitorii de 5- α reductază, fitoterapie.

Hipertrofia benignă a prostatei (HBP) considerată o bună perioadă de timp de resort exclusiv chirurgical, este privită actual ca o afecțiune ce poate beneficia, în anumite situații, de tratament medicamentos.

Această idee nu este nouă deoarece și până în prezent pacienții cu HBP erau tratați medicamentos cu antiinflamatorii nesteroidiene (diclofenac, indometacin, fenilbutazonă etc.), antioxidanți (vit. E) și diverse preparate din plante (fitoterapie) cu efect decongestiv și hipocolesterolemiant.

În ultimii ani asistăm la redefinirea principiilor terapeutice ale unor afecțiuni urologice, în general și ale afecțiunilor prostatice, în special.

Clasic modalitățile majore în H.B.P. pot fi schematizate astfel:

1. supravegherea pacienților;
2. tratamentul medicamentos;
3. tratamentul intervențional.

Actualmente indicațiile tratamentului medicamentos în

ABSTRACT

Medical treatment of BPH

The authors are treating the indications and contraindication of the drug treatment in benign prostatic hypertrophy. They insist on choosing the cases that may use this kind of treatment. The main groups are α -adrenergic receptors blockers 5- α -reductase inhibitors and phytotherapy.

Key words: BPH, α -adrenergic receptors blockers, 5- α -reductase inhibitors, phytotherapy.

HBP se adresează pacienților în stadiul necomplicat fiind reprezentate de:

- pacienți cu HBP simptomatic;
- scorul internațional al simptomelor prostatice (I-PSS) mediu (8 - 19);
- prostată mărită de volum (> 20 cc);
- absența unei indicații absolute de tratament chirurgical;
- pacienți cu contraindicații generale de tratament chirurgical;
- preferința pacientului.

Este evident că pacienții cu HBP simptomatic ce se prezintă în stadiu de complicații au indicație absolută de tratament chirurgical.

Precizăm că terapia medicamentoasă nu este recomandată pacienților care au indicații absolute de tratament chirurgical (**tab. I**) și din acest motiv *nu reprezintă o alternativă a acestui tratament.*

Tabelul I

Retenții de urină repetate	Litiază vezicală
Reziduu vezical progresiv	Dilatația căilor urinare superioare
Infecții urinare repetate	Diverticuloza vezicală
Hematurie	

În continuare ne vom referi doar la tratamentul medicamentos urmărind selecția corectă a pacienților în vederea alegerii agentului farmacologic optim.

Trebuie spus de la început că medicația clasică utilizată în tratamentul HBP, bazată în principal pe efectul antiinflamator și-a dovedit în practică o eficiență relativă fiind oferită pacienților mai mult ca o pregătire a actului chirurgical.

Nu ne propunem aici să facem aprecieri critice la adresa acestei terapii pe care cu toții am recomandat-o de-a lungul a zeci de ani pacienților noștri. Dorim doar să enumerăm, pe scurt, noile principii care ar trebui să orienteze medicul de familie și specialistul urolog spre alegerea unei variante

optime de tratament medicamentos, atunci când aceasta este indicată, pentru pacienții lor.

În acest scop vom defini de la început categoria de pacienți cărora ne adresăm. Este vorba de pacienții cu vârste, în general, peste 50 de ani, cu o simptomatologie urinară joasă (iritativă și/sau obstructivă) sugestivă pentru o suferință prostatică (anamneză) la care examenul clinic (tușeul rectal), scorul simptomelor (I-PSS) și explorările paraclinice (ecografia suprapubiană sau transrectală) au stabilit că este vorba de H.B.P. cu obstrucție dovedită a fluxului urinar (debitmetrie, uroflowmetrie), fără indicație absolută de tratament chirurgical.

*V. Ambert, I. Chira, T. Radu, N. Noica - Clinica de Urologie a Spitalului "Prof. dr. Th. Burghel"

Așa cum se cunoaște, HBP este din punct de vedere histologic, o entitate caracterizată prin hiperplazia stromei și a epitelului. Ambele componente conduc la obstrucția fluxului urinar și apariția simptomatologiei caracteristice bolii, dar în mod diferit.

Principalele elemente care condiționează existența unui flux urinar normal sunt:

- componenta dinamică (tonusul musculaturii netede a colului vezical și a prostatei);
- componenta statică (obstrucția mecanică dată de creșterea în volum a glandei prostatice).

Din aceasta rezultă foarte clar că medicația va trebui adaptată pentru 3 situații majore:

- pacienții cu HBP la care componenta dinamică este cea care condiționează obstrucția fluxului urinar și apariția simptomatologiei (în general pacienții la care volumul prostatei este cuprins între 20 - 40 cc);
- pacienții cu HBP la care componenta statică este predominantă (în general pacienți cu un volum prostatic >40 cc);
- pacienți cu HBP la care ambele componente concură la instalarea obstrucției fluxului urinar și apariția simptomatologiei.

Proporția dintre cele două elemente (stromă/epiteliu) în alcătuirea glandei prostatice este variabilă de la individ la individ.

Singura investigație care poate oferi date legate de acest raport este determinarea PSA-ului seric (antigenului prostatic specific).

Fiind un marker specific de organ, PSA-ul seric își are originea în epitelul ductelor acinilor glandulari prostatici, cantitatea de PSA decelată în ser fiind direct proporțională cu numărul și volumul celulelor epiteliale care l-au produs. Astfel, la pacienții cu HBP valoarea PSA-ului seric crește păstrându-se însă între limite considerate normale (1-4 $\mu\text{g}/\text{ml}$). Există variații ale acestor valori, acceptate ca normale, în funcție de vârsta pacienților (**tabelul II**).

Tabelul II

Vârsta	PSA (test Hybritech)
40 - 49 ani	0 - 2,5 ng/ml
50 - 59 ani	0 - 3,5 ng/ml
60 - 69 ani	0 - 4,5 ng/ml
70 - 79 ani	0 - 6,5 ng/ml

Determinarea PSA-ului seric este deosebit de utilă la pacienții la HBP simptomatic (manifest clinic) atât pentru a observa creșterea acestuia legată de hiperplazia benignă a epitelului cât și pentru a diferenția pacienții cu HBP de cei cu adenocarcinom al prostatei.

Este justificată din acest punct de vedere, recomandarea ca toți pacienții peste 50 de ani cu simptomatologie urinară joasă sugestivă pentru o suferință prostatică (HBP - manifest clinic) să fie investigați, o dată pe an, prin dozarea PSA-ului seric.

Terapia medicamentoasă a HBP poate fi împărțită în 3 grupe majore care sunt:

- blocanții receptorilor α -adrenergici (α -blocanți);
- inhibitori de 5- α -reductază (finasterid);
- fitoterapia.

Argumentele care recomandă ca un tratament medicamentos să reprezinte o opțiune terapeutică pentru

pacienții cu HBP simptomatic, sunt:

- să aibă la bază un studiu populațional, pe termen lung, semnificativ statistic, a cărui eficiență și siguranță să fie demonstrată (Medicină Bazată pe Dovezi) de: 1 - ameliorarea simptomatologiei; 2 - reducerea obstrucției; 3 - prevenirea complicațiilor pe termen lung; 4 - morbiditate minimă; 5 - să fie acceptat cu ușurință de către pacienți; 6 - să nu influențeze calitatea vieții pacienților; 7 - să aibă efecte secundare minime.

În vederea selectării optime a agentului farmacologic trebuie precizat că indicația este individuală inclusiv dozarea, frecvența și perioada de administrare.

Pacientul va trebui informat asupra opțiunilor de tratament adaptate cazului său precum și despre raportul beneficii/riscuri (pentru fiecare opțiune în parte) și nu în ultimul rând, asupra costului. Este foarte important de a obține de la pacient acordul în ceea ce privește terapia, deoarece există pacienți care optează, de la început, pentru varianta chirurgicală (deoarece consideră foarte supărătoare și invalidantă simptomatologia dată de HBP) și alții care o refuză cu vehemență, deși au indicație absolută (tolerabilitate diferită).

În privința α -blocanților există studii randomizate a căror eficiență a fost demonstrată în timp (peste 2 ani). Această variantă de tratament îmbunătățește calitatea vieții în condiții de siguranță la pacienții cu HBP simptomatic care nu au dezvoltat complicații.

Modul de acțiune este rezultatul blocării α -receptorilor din musculatura netedă a colului vezical, țesutului și capsulei prostatice. Relaxarea țesutului muscular neted înlătură componenta dinamică a obstrucției produse de HBP.

În această situație, în principiu, α -blocanții pot fi utilizați în tratamentul HBP simptomatic indiferent de volumul prostatei. O mențiune aparte trebuie făcută pentru cazurile la care volumul prostatei depășește 40 cc și unde alături de componenta dinamică trebuie luată în considerație și componenta statică asupra căreia α -blocanții au efect minim.

Nu există studii care să demonstreze că răspunsul favorabil la tratamentul cu α -blocanți pe termen lung previne apariția complicațiilor ce pot apărea în evoluția HBP. Din acest motiv pacienții vor fi reevaluați periodic, la intervale scurte de timp.

Există studii care au arătat că tratamentul cu α -blocanți are și unele efecte secundare benefice cum ar fi reducerea grăsimilor arterogene circulante cu creșterea fracțiunii HDL precum și prezervarea funcției erectile.

Eficiența clinică a α -blocanților nu poate fi cu siguranță apreciată preterapeutic pe baza datelor paraclinice deoarece implică reacții multiple din partea mai multor sisteme și organe. De asemenea, nu au fost publicate rezultatele unei meta-analize asupra eficacității individuale a α -blocanților.

În privința eficacității terapeutice a diversilor agenți α -blocanți existenți (alfuzosin, terazosin, doxazosin, tamsulosin etc.) se poate aprecia că aceasta este asemănătoare, diferența diverselor preparate fiind făcută de incidența reacțiilor adverse (astenție fizică, amețeli, hipotensiune posturală, etc.).

Ameliorarea simptomatologiei clinice și creșterea fluxului urinar la pacienții cu HBP tratați cu α -blocanți se instalează relativ rapid, 2 - 4 săptămâni de la debutul terapiei și se menține, în majoritatea cazurilor, pe tot parcursul terapiei.

Tratamentul cu inhibitori de 5 α -reductază (finasterid) se înscrie în tratamentul hormonal (antiandrogeni, inhibitori de aromatază, ablația androgenică) ca cea mai eficientă și sigură modalitate de tratament pentru pacienții cu HBP simptomatic.

Mecanismul de acțiune are la bază inhibiția 5 α -reductazei,

enzimă indispensabilă pentru transformarea testosteronului în dihidrotestosteron (DHT) activ la nivelul prostatei ca factor reglator al creșterii țesutului prostatic.

Tratamentul cu finasterid reprezintă o alternativă terapeutică pentru pacienții cu HBP simptomatic care nu au dezvoltat complicații severe.

Eficiența și siguranța tratamentului cu finasterid a fost demonstrată pe studii clinice randomizate, dublu-orb, controlate placebo pe termen mediu (peste 2 ani) și lung (peste 4 ani) pe loturi semnificative statistic.

Eficiența finasteridului este scăzută la pacienții cu volum prostatic < 40 cc., la care componenta diurică este, în principal, responsabilă de simptomatologia acestor pacienți.

Deosebit de important este faptul că tratamentul de lungă durată cu finasterid are o influență preventivă asupra evoluției HBP reducând în mod statistic semnificativ incidența retenției acute de urină și a intervențiilor chirurgicale ce pot apărea în evoluția acestor pacienți.

Ameliorarea simptomatologiei, creșterea fluxului urinar și diminuarea volumului prostatic se înregistrează în cursul tratamentului cu finasterid încă din primele luni de tratament, efectele menținându-se pe parcursul terapiei.

În privința reacțiilor adverse (scăderea libidoului, scăderea volumului ejaculator și impotența) descrise în studiile pe termen mediu, s-a dovedit că acestea apar în proporții nesemnificative atunci când sunt reevaluate pe termen lung.

Dozarea PSA-ului seric este recomandată tuturor pacienților care au indicație de tratament cu finasterid, înaintea începerii acestei terapii, deoarece pe parcursul tratamentului valoarea PSA-ului seric se reduce la jumătate (valoarea reală a PSA-ului la pacienții tratați cu finasterid se află prin multiplicarea cu 2 a valorii existente în momentul tratamentului).

Fitoterapia reprezintă o alternativă de tratament pentru pacienții cu HBP simptomatic care în lipsa unei eficacități demonstrată științific, este recomandată doar în condițiile în care este solicitată de pacient (după expunerea în prealabil și a celorlalte alternative terapeutice, inclusiv a riscurilor, beneficiilor și a costului aferent).

În cazul alegerii acestei alternative, pacienții vor fi urmăriți în privința: progresiei simptomatologiei, a calității vieții și a apariției eventualelor complicații.

Cele mai multe preparate din această categorie sunt extractele de plante (pygaeum africanum, serenoa repens, echinacea purpurea, cucubita pepo, populus tremula etc.) existând câteva studii care susțin eficacitatea acestora pe termen scurt.

În cazul în care una din alternativele terapeutice medicamentoase menționate mai sus a fost aleasă pentru tratamentul HBP simptomatic, pacienții vor trebui urmăriți pentru început la intervale scurte de timp (1 - 3 luni) pentru a evalua succesul sau insuccesul terapiei, precum și eventualele reacții adverse. Deosebit de important este investigația, de către medic, a funcției sexuale a pacientului (în aproximativ 40% din cazuri există tulburări, de diverse grade ale acestei funcții, preexistente începerii tratamentului).

Dacă tratamentul medicamentos reușește stabilizarea afecțiunii în condiții de calitate a vieții acceptabile pentru pacient și fără a expune pacientul unor complicații, intervalele de urmărire pot fi mărite la un an.

În final, facem precizarea că nu în mod intenționat am omis discuțiile legate de costul acestor tratamente medicamentoase. La ora actuală ele reprezintă principala problemă care face ca indicația terapeutică să depindă în principal de posibilitățile financiare ale pacienților, care în marea majoritate a cazurilor sunt pensionari.

BIBLIOGRAFIE

1. **Boyle P. et al.:** Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: Meta-analysis of randomized clinical trials. *Urology* 1996; 48: 398 - 405;
2. **Kawachi I. et al.:** The impact of different therapies on symptoms of benign prostatic hyperplasia: A prospectiv study, *Clin. Ther.* 1996; 18: 1118 - 1127
3. **Kirby R.S.:** Medical management of BPH: Were are we going? *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 1996; 6: 1 -4;
4. **Kirby R.S.:** Management of BPH-preventing complications, *Trends Urol. Gynaecol. Sexual Health*, 1998; 8: 35 - 39
5. **Miclea F., Ioiart I., Botoca M., Bucuraș V., Claiți D., Minciu R., Pupca G.:** Hipertrofia benignă a prostatei - ghid de diagnostic și terapie pentru medicul de medicină generală, 1996: 16 - 20.