

ALFUZOSINUL (XATRAL): EFICACITATE ȘI UROSELECTIVITATE ÎN TRATAMENTUL HIPERTROFIEI BENIGNE DE PROSTATĂ (HBP)

Viorel Jînga*, Stelian Perșu*, Virgil Iconaru*, Mariana Jînga**

REZUMAT

Tratamentul medical devine o opțiune din ce în ce mai importantă pentru pacienții cu simptome de tract urinar inferior datorate hipertrofiei benigne de prostată (HBP) care nu au dezvoltat încă complicații serioase.

Alfuzosinul, un α_1 -blocant, acționează pe componenta dinamică a obstrucției prin scăderea tonusului mușchilor netezi prostatici controlați pe cale simpatică.

Studiul nostru prezintă beneficiul clinic al Alfuzosinului în tratamentul a 100 de pacienți cu HBP.

Rezultatele demonstrează eficacitatea și siguranța acestui α_1 -blocant.

Cuvinte cheie: Alfuzosin, hipertrofie benignă de prostată.

ABSTRACT

Alfuzosin (Xatral): efficacy and uroselectivity in the BPH treatment

Medical therapy is becoming an increasingly important option for patients with bothersome lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hypertrophy (BPH) who have not developed serious complications.

Alfuzosin, a α_1 blockers acts on the dynamic component of obstruction by decreasing the sympathetically controlled ton of prostatic smooth muscle.

Our study present the clinical benefit of Alfuzosin in the treatment of the 100 patients with BPH. The results assess the efficacy and safety of this α_1 blocker.

Key words: Alfuzosin, BPH.

Prostata este o formațiune glandulară fibro-musculară care circumscrie baza vezicii urinare. Unul din caracterele importante ale prostatei este tendința de creștere în volum odată cu vârsta, fapt ce se manifestă numai la bărbații cu producție normală de androgeni. Această creștere care interesează diferitele componente celulare ale glandei prostateice conduce la apariția adenomului de prostată. Adenomul de prostată este cea mai frecventă tumoră benignă a bărbatului și în același timp cauza cea mai frecventă de obstrucție subvezicală la bărbatul trecut de 60 de ani.

Situația prostatei sub formă de inel glandular în jurul uretrei craniale explică tulburările de micțiune ce survin în cazul unor modificări de volum. Actul micțional normal este rezultatul unei armonioase sinergii între forțele de evacuare a urinei reprezentate de contracția mușchiului vezical și presiunea exercitată de musculatura abdominală și forțele de continență urinară la care concură sfîcterul neted și striat, prostata și elasticitatea uretrei.

Utilizarea α_1 -blocantelor în urologie este rezultatul înțelegerii moderne a fiziopatologiei obstrucției adenomatoase. Hiperplazia mușchilor netezi uretroprostatici este fenomenul esențial în adenomul de prostată. Contracția lor, sub controlul sistemului nervos simpatic, determină creșterea rezistenței uretrale, ceea ce contribuie hotărâtor la dificultatea micțiunilor. Farmacologia oferă posibilitatea controlului transmisiei adrenergice și ameliorării simptomatologiei funcționale, secundară hipertoniilor uretrale.

Transmisia adrenergică la nivelul structurilor vezicosfincteriene

Evacuarea urinei din vezică are loc printr-un act fiziologic

complex - micțiunea - ca urmare a contracției detrusorului și cu participarea unei structuri specializate (bladder outlet), care cuprinde: baza vezicii, uretra, sfîcterul extern al uretrei.

Baza vezicii este elementul major al contracției asigurând etanșeitatea, atât față de uretere, cât și față de uretră. Ele reprezintă un disc asimetric, mai extins posterior, în vârful căruia se deschide orificiul vezico-uretral (colul vezical).

Uretra constituie un tub elastic distensibil prin care urina curge între două niveluri energetice: "presiunea" vezicală și "jetul" care apare la meatul uretral.

Diferența dintre cele două mărimi reprezintă de fapt o pierdere de energie și a fost denumită în urodinamică *rezistența uretrală*. Structura acesteia este complexă (forțe de frecare, curenți tubrionari etc.), dar contracția musculaturii netede uretroprostatice este componenta principală. Menționăm că uretra are în pereții ei mușchi numai în porțiunile prostatică și membranoasă, porțiunea peniană fiind lipsită de musculatură.

Sfincterul extern înconjoară aproape în întregime uretra membranoasă (cca 2,5 cm), fiind constituit din 2 straturi de mușchi striati și rare fibre netede.

Vezica urinară este inervată, atât colinergic (predominant calota), cât și adrenergic (baza, uretra și prostata). Actul micțional este, de asemenea, supus controlului medulo-bulbo-cortical.

Inervația simpatică a fost descrisă de Elliot în 1907, dar ulterior a fost contestată într-atât încât, în 1958, Nesbit și Lapedes afirmă că: "nu are nici o influență... și trebuie exclusă la viitoarele discuții asupra fiziopatologiei micțiunii". În realitate, musculatura netedă a aparatului vezicosfincterial se contractă ca urmare a impulsului pornit de la simpaticul lombar, contribuind în timpul umplerii vezicii la creșterea rezistenței uretrale și, deci, la menținerea continenței urinare

* Șef Lucrări Dr. Viorel Jînga, Conf. Dr. Stelian Perșu, Medic Primar Dr. Virgil Iconaru - Clinica de Urologie, Spitalul Clinic "Th. Burhele", București

** Medic Primar Dr. Mariana Jînga - Clinica Medicală, Spitalul Clinic Militar Central, București

(El Badawi și Schenk, 1996). Cu câteva minute înaintea contracției detrusorului în vederea micțiunii, începe scăderea rezistenței uretrale, deoarece excitarea parasimpaticului - consecință a creșterii presiunii intravezicale - blochează atât simpaticul cât și controlul somatic. Tonusul musculaturii periuretrale diminuează, pentru a reveni la normal după micțiune, sub controlul simpaticului lombar.

Transmisia impulsurilor simpatice se face prin intermediul noradrenalinei, care se descarcă din veziculele situate de-a lungul axonului. Veziculele conțin și alte substanțe (ATP, neuropeptidaze, etc.) cu rol de cotransmițători sau neuromodulatori. Receptorii pentru noradrenalină, în număr foarte mare la nivelul vezicii, uretrei și prostatei au fost denumiți *receptori α adrenergici* și clasificați (Langer, 1974) în 2 categorii:

- receptori α -1-adrenergici (și cu câteva subgrupe), prezenți numai în celule și care mediază răspunsul specific adrenergic; sunt receptori postsinaptici;
- receptori α -2-adrenergici, presinaptici, cu rolul de a controla local metabolizarea adrenalinei.

Ambele tipuri de receptori sunt antagonizate de fentolamină.

Receptorii α -adrenergici, care nu fac obiectul acestei lucrări, determină o relaxare a mușchiului vezical, atunci când sunt stimulați.

Indicațiile tratamentului medicamentos în adenomul de prostată

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

Actualmente indicațiile tratamentului medicamentos în HBP se adresează pacienților în stadiul necomplicat fiind reprezentat de:

- pacienți cu HBP simptomatic;
- scorul simptomelor mediu (8 - 19);
- prostată mărită de volum (> 20 cm³);
- absența unei indicații absolute de tratament chirurgical;
- pacienți cu contraindicații generale de tratament chirurgical;
- preferința pacientului.

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

1. blocații receptorilor α -adrenergici (α -blocați);
2. inhibitori de 5 α -reductază;
3. fitoterapia.

Obiectivele tratamentului farmacologic al adenomului de prostată sunt:

- eficiența constând într-o scădere semnificativă a simptomelor și îmbunătățirea fluxului urinar;
- morbiditate scăzută - efectele secundare minime.
- complianța crescută - incidența scăzută a efectelor vasodilatatoare adiacente - nu necesită o dozare selectivă;
- neinfluențarea stării de bine a pacientului - fără interferență cu stilul de viață al pacientului sau cu medicația curentă.

Studiu clinic al eficienței și complianței alfuzosinului (Xatral) la pacienții cu adenom de prostată

Am încercat să evaluăm în ce măsură Alfuzosinul, unul dintre medicamentele α blocante folosite în tratamentul HBP, răspunde acestor obiective.

Experiența noastră în folosirea Alfuzosinului pentru tratamentul adenomului de prostată se bazează pe 100 de cazuri la care s-a folosit un protocol unic de includere și monitorizare. Au fost tratați pacienți cu vârsta cuprinsă între 51 și 79 de ani (media fiind de 64,9 ani), cu reziduu vezical sub 150 ml, fără patologie neurologică gravă, fără neoplazii de tract urinar. Fiecare pacient în afară de anamneză (cu stabilirea IPSS), examen clinic local și general, a avut un examen ecografic abdominal și vezico-prostatic hipogastric, examen sumar de urină și urocultură. De asemenea s-a efectuat determinarea antigenului prostatic specific (PSA) în toate cazurile, valorile acestuia fiind normale. S-au administrat câte 2 tb/zi (1 tb = 5 mg Afluzosin) într-o perioadă de 90 de zile. Controlul s-a efectuat la 4, 8 și respectiv 12 săptămâni, urmărindu-se evoluția simptomatologiei, rezidiul vezical, dimensiunile prostatei, efectele secundare, tolerabilitatea.

Despre **vechimea bolii** putem spune că cei tratați prezentau simptomatologie de cel puțin 1/2 ani până la 15 ani, lotul cel mai important fiind prezentat de cei până la 4 ani, media generală fiind de 2, 1 ani.

Disuria (urinarea dificilă) gradată de la ușoară, medie, la penibilă, era prezentată în momentul începerii tratamentului în proporție de 93% repartizată astfel: ușoară 69%, medie 20%, penibilă 11%.

La sfârșitul tratamentului de 3 luni disuria era repartizată astfel:

- cea penibilă dispăre;
- disuria medie scade la 13%.

Polachiuria (urinarea frecventă cu cantități scăzute de urină) a fost împărțită în 2 categorii - diurnă și nocturnă.

Polachiuria nocturnă a fost înregistrată la pacienți astfel: o micțiune, 2-3 și peste 3 micțiuni nocturne.

La începutul tratamentului prezentau peste 3 micțiuni 63% din pacienți pentru ca după 3 luni să scadă la 10% cu creșterea semnificativă a celor ce nu mai urinează decât o dată la 63% (față de 14% inițial) sau deloc la 27% (față de 3% în prima săptămână).

Aprecierea **forței jetului urinar** a fost în majoritatea cazurilor subiectivă - pacienții afirmând că urinează normal, cu jet redus puțin sau mult redus.

Observațiile de la 4 și respectiv 8 săptămâni arată o ameliorare a jetului urinar, procentual cei ce-l aveau mult redus reprezentând 18% față de 67% la începutul tratamentului.

Rezidiul vezical apreciat clinic și ecografic a fost depistat la 76 pacienți, la sfârșitul perioadei de studiu constatându-se în proporție de 62% diminuarea ecografică a rezidiului.

Durerea oscilând de la absență până la intensă cu diferite localizări perineală, hipogastrică etc., a fost prezentă în numai 20% din cazurile analizate. La sfârșitul tratamentului proporția prezentei durerii a scăzut la 5%.

Din aprecierea clinică prin tușeu rectal și ecografic a **dimensiunilor prostatei** reiese că în proporție de 95% nu au fost influențate, prostata păstrându-și dimensiunile; scăderea este apreciată la 4% iar progresia dimensiunilor la 1%.

Același lucru se poate spune și despre **libido**, care nu

este influențat în 94% preparatul neavând acțiune hormonală, neinfluențând nivelul testosteronului plasmatic.

Rezultatele pe care le-am obținut confirmă faptul ca Alfuzosinul administrat a fost foarte bine tolerat. În ciuda absenței titrării dozei inițiale, incidența vertijului sau a simptomelor posturale, care reprezintă efectele adverse ale α 1-blocantelor nu a depășit 3%. Nu a fost de asemenea constatat nici un efect advers de primă doză al acestui medicament. Aceasta sugerează un avantaj deosebit al utilizării Alfuzosinului, deoarece riscul simptomelor posturale la reluarea tratamentului, după omiterea câtorva doze consecutive, pare a fi foarte limitat. Profilul bun de siguranță cardiovasculară, fără titrarea dozei, facilitează prescrierea acestui medicament la pacienții care primesc tratamente antihipertensive concomitente și la vârstnici. Scăderea medie a valorilor tensiunii arteriale, sistolice și diastolice, pe parcursul studiului, a fost ceva mai accentuată, deși nesemnificativă statistic, la pacienții hipertensivi (-5 mmHg), comparativ cu pacienții normotensivi (-1 mmHg). Toleranța cardiovasculară deosebit de bună a Alfuzosinului, chiar și la pacienții hipertensivi, confirmă uroselectivitatea funcțională a acestui medicament, observată în prealabil pe modele animale, la care s-a demonstrat că Alfuzosinul scade presiunea uretrală ridicată la doze ce au efecte minime asupra tensiunii arteriale. Aceasta uroselectivitate funcțională nu este explicată printr-o afinitate preferențială pentru subtipul α_{1a} de receptori adrenergici, care este tipul predominant de receptori de la nivelul prostatei. Profilul bun de siguranță al Alfuzosinului, în special incidența scăzută a vertijului, asteniei și a somnolenței, comparativ cu alte α 1-blocante, poate fi corelat cu slaba penetrare a barierei hematoencefalice, demonstrată

la șobolan, și de distribuția preferențială în țesutul prostatic, care duce la o creștere de 3 ori a nivelului de medicament în prostată comparativ cu plasma.

În concluzie, studiul de față confirmă că SR-Alfuzosin 5 mg, administrat de două ori pe zi, este un tratament eficient pentru pacienții ce suferă de simptome asociate unui HBP. Efectul său minim asupra tensiunii arteriale și incidența deosebit de scăzută a vertijului și simptomelor posturale, în ciuda absenței titrării dozei inițiale, garantează o utilizare sigură, în special la pacienții vârstnici și la pacienții cu maladii cardiovasculare concomitente și furnizează puternice argumente în favoarea uroselectivității sale funcționale.

BIBLIOGRAFIE

1. Buzelin J.M., Roth S., Geffriaud-Ricouard C., Delauche-Cavallier M.C. și Grupul de studiu ALGEBI: Eficacitatea și siguranța formei de Alfuzosin cu eliberare prelungită, administrată în doză de 5 mg la pacienții cu adenom de prostată, *Eur. Urol.* 1997; 31: 190 - 198
2. Lukacs B., Grange J.C., McCarthy C., Comet D. și Grupul AP în practica de medicină generală: Uroselectivitatea clinică: studiu de urmărire pe 3 ani în practica de medicină generală. *Eur. Urol.* 1998; 33 (supl. 2): 28 - 33.
3. Noica N.: Adenomul de prostată, capitol în Patologia chirurgicală, *Manual pentru examenul de licență*, 1998
4. Persu St., Jinga V.: Medicația α 1-blocantă. Alternativă de tratament în adenomul de prostată. *Medicină Modernă* 1998, vol. V, nr. 1: 34 - 36.