

## Farmakoterapia łagodnego rozrostu stercza – leki oryginalne a odtwórcze

### *Benign prostate hyperplasia - original and generic drugs*

Roland Dadej<sup>1</sup>, Agata Jędrzejczak-Dadej<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Indywidualna Praktyka Lekarska – Roland Dadej, Os. Rzeczypospolitej 6, Poznań

<sup>2</sup> Apteka Przy Grobli, ul. Garbary 52, Poznań

### Streszczenie

W leczeniu farmakologicznym łagodnego rozrostu stercza zwykle stosuje się leki z grupy inhibitorów receptora postsynaptycznego alfa-1-adrenergicznego lub/i inhibitory enzymu 5 – alfa – reduktazy. Stosowanie farmakoterapii opóźnia lub wyklucza konieczność leczenia operacyjnego. Na rynku istnieje szereg leków z poszczególnych grup. Należy jednak dokonać właściwego wyboru konkretnej farmakoterapii z uwzględnieniem równoważności leków oryginalnych i odtwórczych. *Geriatrics 2008; 2: 349-357.*

*Słowa kluczowe: układ moczowy, gruczoł krokowy, łagodny rozrost stercza, ŁRS, leczenie, farmakoterapia, leki oryginalne, leki odtwórcze*

### Summary

In patients with benign prostate hyperplasia the alpha-1-adrenergic inhibitors and/or the 5-alpha reductase inhibitors are commonly used in pharmacotherapy. Pharmacological treatment delays or excludes the surgery. There are a lot of accessible drugs of every and each group on the market. One should choose the correct and most suitable pharmacotherapy in comparison between original and generic drugs according to its bio-equivalence. *Geriatrics 2008; 2: 349-357.*

*Keywords: urinary tracts, prostate, benign prostate hypertrophy, BPH, treatment, pharmacotherapy, original drugs, generic drugs*

### Wprowadzenie

Według aktualnych danych populacyjnych – u niemalże każdego mężczyzny na przestrzeni życia stwierdza się histologiczne cechy łagodnego rozrostu stercza (ŁRS, BPH – benign prostatic hyperplasia). Połowa męskiej populacji manifestowała będzie objawy związane z utrudnieniem oddawania moczu lub podrażnieniem pęcherza, zaś wśród tej grupy, co drugi odczuje dolegliwości wymagające interwencji medycznej. Zatem co czwarty mężczyzna poszukuje pomocy lekarza w związku z ŁRS. Jest to znaczna grupa chorych i dominuje w poradni urologicznej. Zwykle przyjęto łączyć wszystkie problemy w oddawaniu

moczu z zaburzeniami w obrębie stercza. Jednakże powiększenie gruczołu krokowego *per se* wpływa tylko na trudności w rozpoczęciu oddawania moczu, osłabienie strumienia moczu i wydłużony czas mikcji, podczas gdy nagłące parcie na mocz, częstomocz czy konieczność oddawania moczu w nocy związane są z upośledzeniem funkcji pęcherza moczowego (w następstwie utrudnienia odpływu i przebudowy ścian pęcherza). Dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych nie są specyficzne dla ŁRS i występować mogą również w innych jednostkach chorobowych.

Można je podzielić na dwie grupy:

– dotyczące fazy gromadzenia moczu: częstomocz dzienny i nocny (nycturia), nagłące parcie

na mocz, ischuria paradoxa (wykapywanie moczu z przepelnionego pęcherza)

- dotyczące fazy wydalania moczu: oczekiwanie na mikcję, osłabiony i przerywany strumień moczu.

Wielkość stercza nie definiuje *a priori* ani dolegliwości, ani nasilenia przeszkody podpęcherzowej, jednakże wiadomo, iż im większa masa gruczołu tym ryzyko zatrzymania moczu i interwencji chirurgicznej większe. Nie wymaga leczenia chory z dużą objętością stercza, jeśli powiększenie to nie przekłada się na wystąpienie dolegliwości lub schorzeń będących wynikiem upośledzenia odpływu moczu. Celem podejmowanej terapii jest złagodzenie lub zniesienie dolegliwości oraz usunięcie przeszkody podpęcherzowej, jeśli istnieje taka konieczność. Każdorazowo należy rozważyć skuteczność podejmowanych działań i oczekiwane korzyści leczenia w porównaniu do ryzyka, działań ubocznych i możliwych powikłań. Ważna jest współpraca chorego – zarówno w procesie diagnostycznym jak i terapeutycznym – poinformowany o możliwościach leczenia, dokonujący świadomego wyboru pacjent wie, czego oczekuje i czego może się spodziewać po stosowanym leczeniu.

Należy wspomnieć o efekcie placebo – wykazano, iż efekt ten w przypadku chorób prostaty ma niebagatelne znaczenie – subiektywna i obiektywna poprawa w zakresie LUTS (Lower Urinary Tracts Symptoms – dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych) wynosi ok. 30% i może utrzymywać się nawet przez 2 lata. Oznacza to, iż uzyskanie dobrego kontaktu z pacjentem, poświęcenie mu czasu i okazanie zainteresowania i troski – znacząco poprawia wyniki leczenia, pozwalając np. na ograniczenie dawki stosowanych leków lub odroczenie zabiegu chirurgicznego – co w przypadku chorych w podeszłym wieku ma istotne znaczenie dla ich ogólnego stanu zdrowia.

Istnieją trzy możliwości prowadzenia terapii u chorych z rozpoznaniem ŁRS:

1. Baczna obserwacja (watchful waiting)
2. Leczenie farmakologiczne
3. Leczenie zabiegowe

W ramach tego artykułu omówione zostanie leczenie farmakologiczne z użyciem selektywnych inhibitorów postsynaptycznego receptora alfa-1 adrenergicznego i inhibitorów 5-alfa reduktazy, z uwzględnieniem danych dotyczących różnic w strukturze i funkcji leków oryginalnych oraz odtwórczych.

## Leczenie farmakologiczne ŁRS

Ten rodzaj leczenia zalecany jest chorym z umiarkowanie lub znacznie nasilonymi dolegliwościami, u których nie występują bezwzględne wskazania do podjęcia leczenia chirurgicznego, lub tych, u których mimo wskazań do interwencji, leczenie chirurgiczne nie może zostać podjęte (chorzy niekwalifikujący się do leczenia operacyjnego z uwagi na ogólny stan zdrowia, chorzy niewyrażający zgody na leczenie z różnych przyczyn – obawa, sytuacja zdrowotna, rodzinna, zawodowa, etc.)

### • Zioła

W leczeniu łagodnego rozrostu stercza od wieków stosowane są substancje pochodzenia roślinnego, np.: kora śliwy afrykańskiej, wyciąg z palmy karłowatej, olej z pestek dyni, itp.

Jak dotąd nie potwierdzono bezwzględnej skuteczności leków ziołowych w leczeniu rozwiniętego, klinicznego ŁRS. Nie wykazano w prowadzonych zgodnie z zasadami dobrej praktyki klinicznej badaniach (podwójnie ślepych, randomizowanych, wielośrodkowych,...), aby jakkolwiek lek ziołowy charakteryzował się wystarczającą i długotrwałą skutecznością w łagodzeniu dolegliwości i zmniejszaniu przeszkody podpęcherzowej (pamiętać należy o 30% efekcie placebo – leki ziołowe go nie przekroczyły). Nie oznacza to w żadnym wypadku, że leki ziołowe nie mają zastosowania. Są chętnie aplikowane jako terapia wspomagająca podczas leczenia innymi preparatami lub jako uzupełnienie u chorych w początkowym okresie ŁRS, kwalifikowanych do bacznej obserwacji. Substancje czynne zawarte w ziołach mają działanie przeciwbakteryjne i przeciwzapalne, stabilizujące gospodarkę hormonalną w obrębie stercza, hamującą aktywność czynników wzrostu. Ich skuteczność nie jest zbyt wielka, jednakże w połączeniu ze zmianą trybu życia i przestrzeganiu zaleceń – może okazać się wystarczającą w początkowej fazie ŁRS. Tego typu leczenie można stosować również w chorobach zapalnych gruczołu krokowego. Leki roślinne praktycznie pozbawione poważnych działań ubocznych są bezpieczne dla chorych. Ma to szczególne znaczenie u pacjentów zażywających już szereg innych specyfików – nie występuje ryzyko interakcji lekowych.

Wśród leków ziołowych na polskim rynku figuruje wiele farmaceutyków i parafarmaceutyków rozprawdzanych często jako „dodatki dietetyczne”. Wśród

najbardziej popularnych są:

- zawierające korę śliwy afrykańskiej (*Pygeum africanum*): Poldanen, Tadenan, Neo-Poldanen (z dodatkiem wyciągu z pestek dyni i zarodków kukurydzy), Prostatonin (z dodatkiem wyciągu z ziela pokrzywy)
- zawierające wyciąg z palmy karłowatej (*Serenoa repens*): Bioprost, Fitoprost, Permixon, Prostacare (dodatkowo wiele innych wyciągów ziołowych wraz z mikroelementami i witaminami) Prostamol Uno, Prostaplant, Sterko, Talso, Talso Uno
- zawierające wyciąg z pestek dyni, zarodków kukurydzy, ziela pokrzywy i inne substancje czynne pochodzenia ziołowego: Gal-vit, Naturapia – Prostata, Peponen, Peposterol, Prostaherb N, Prostalizyna, Prostamer, Prostafit, Prostapol, Prostenal, Prosterol, Prostogal, Pumpkin Seed Oil.

Nie sposób wymienić wszystkich – niemal codziennie słyszymy reklamy nowych „cudownych środków na prostatę”.

Warto zaznaczyć raz jeszcze – zioła, są doskonałym i bezpiecznym sposobem radzenia sobie z doległościami w początkowym stadium, niestety ich działanie nie jest wystarczające w rozwiniętej chorobie stercza.

Niekiedy w ŁRS stosuje się także **mepartrycynę** – pochodną antybiotyku polienowego. Jej działanie w gruczole krokowym polegać ma na przywracaniu równowagi hormonalnej – hamuje reabsorbcję cholesterolu i jego metabolitów oraz estrogenów, obniżając tym samym jego poziom w surowicy i tkance stercza. W Polsce zarejestrowany jest Iperetrofan 40, stosowany w dawce 1x dziennie 1 tabl. (40mg = 150 000 j.m.)

W leczeniu ŁRS poleca się dwie grupy leków o udokumentowanym działaniu klinicznym: selektywni antagoniści receptora alfa 1-adrenergicznego (popularnie zwane alfa-blokerami) oraz inhibitory 5-alfa reduktazy.

#### • **Inhibitory postsynaptycznego receptora alfa-1-adrenergicznego**

Gruczoł krokowy dorosłego mężczyzny nie jest jednorodny pod względem budowy histologicznej. Zrąb stanowi tkanka łączna i mięśniówka gładka. Część czynna – to elementy gruczolowe. Tkanka mięśniowa gładka unerwiona jest przez układ współczulny i posiada postsynaptyczne receptory dla mediatora tego

układu – noradrenaliny. Receptory alfa 1 adrenergiczne w układzie moczowym w największej ilości występują w szyi pęcherza, cewce sterczowej oraz samym sterczu. Blokada receptorów prowadzi do zwiotczenia mięśniówki tejsze okolicy. W efekcie dochodzi do zmniejszenia oporów mikcji, poszerzenia cewki sterczowej i ułatwienia opróżniania pęcherza. Leki działają szybko. Już po 3 dniach widoczna jest poprawa zarówno subiektywna w zakresie objawów i ze strony dolnych dróg moczowych jak i obiektywna w zakresie parametrów przepływu cewkowego. Wyraźne, statystycznie złagodzenie dolegliwości mikcyjnych obserwuje się u ok. 70% chorych, zaś wzrost przepływu cewkowego u 50% chorych. Mankamentem alfa-blokerów jest fakt oddziaływania na wszystkie receptory alfa 1 adrenergiczne w organizmie. Może zatem dojść do zmniejszenia obwodowego oporu naczyniowego – poszerzenia naczyń, co prowadzi do osłabienia, zawrotów i bólów głowy, ortostatycznych spadków ciśnienia tętniczego krwi, zasłabnięć i upadków (ryzyko złamań). Biorąc jednak pod uwagę, iż do urologa z powodu ŁRS zgłaszają się zazwyczaj osoby starsze a nadciśnienie jest w tej grupie chorych dość częste – spadki ciśnienia rzadko powodują konieczność przerwania leczenia. Zdarza się też, że chorzy (po porozumieniu z lekarzem prowadzącym) mogą zmniejszyć dawki leków przeciwnadciśnieniowych. Poza tym w krótkim czasie dochodzi do adaptacji układu sercowo – naczyniowego do stosowanych środków. Niekiedy zmiany w tonusie naczyń prowadzą do wystąpienia zaburzeń wzrodu, a obniżenie napięcia szyi pęcherza wywołuje wsteczny wytrysk. Działania uboczne zazwyczaj jednak są łagodne i przemijające. Wśród leków tej grupy wyróżniamy: doksazosynę, terazosynę, alfuzosynę i tamsulosynę.

1. Doksazosyna zarejestrowana została również w leczeniu nadciśnienia tętniczego. W ŁRS stosuje się ją w dawkach 1 – 4mg (wyjątkowo 8mg). Korzystnie wpływa na profil lipidowy (zmniejsza stężenie LDL i VLDL, nie wpływa na HDL), poprawę tolerancji glukozy, powoduje również apoptozę komórek gruczolaka stercza. Przy włączaniu leczenia wskazane jest stopniowe zwiększanie dawki leku, aby uniknąć działań niepożądanych ze strony układu naczyniowego. Zazwyczaj terapię rozpoczyna się od dawki 1mg i co 7-10 dni zwiększa ją do wymaganej. Według wielu autorów korzystniejsze jest stosowanie leku tuż przed położeniem się na spoczynek – zmniejsza to efekty

niepożądane, choć może powodować przedłużoną senność i osłabienie rano. Istnieje również ryzyko przewrócenia się chorego i urazu – chory zazwyczaj w nocy wstaje celem oddania moczu. Z kolei przyjęcie leku rano – przed planowaną aktywnością – zmniejsza nieco ryzyko spadków ciśnienia (podjęcie pracy, wykonywanie codziennych czynności przyspiesza adaptację układu naczyniowego), jednakże nadal występuje senność w ciągu dnia zaś malejące stężenie substancji czynnej nie zabezpiecza wystarczająco chorego przed nycturią. Dostępne na polskim rynku preparaty to:

Alfamedin, Apo-Doxan, Cardura, Cardura XL (postać leku o przedłużonym uwalnianiu), Doxagen, Doxalek, Doxanorm, Doxar, Doxaratio, Doxazosin-Ratiopharm, Doxonex, Dozone, Kamiren, Kamiren XL, Prostatic, Vaxosin, Zoxon.

Preparat oryginalny - Cardura XL w dawce 4 i 8 mg nie wymaga stopniowego zwiększania dawki. Postać leku GITS® (Gastrointestinal Therapeutic System) – różni się znacząco od preparatów odtwórczych – nierozpuszczalna kapsułka z nawierconym laserowo otworem wypełniona osmotycznie czynną, polimerową substancją pęczniącą pod wpływem wody i doxazosyną w odpowiedniej dawce. Do kapsułki poprzez półprzepuszczalną błonę przenika płyn z przewodu pokarmowego a kontrolowane pęcznienie wypełniacza powoduje stopniowe uwalnianie leku, tym samym utrzymując wymagany stały poziom terapeutyczny w surowicy. Kapsułkę chory musi wydalic z kałem. Nie występuje tu efekt nagłego uwolnienia leku, który niesie za sobą ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Technologia GITS redukuje o 60% wahania stężeń substancji czynnej w surowicy (w porównaniu do standardowych tabletek). W wielu badaniach klinicznych potwierdzano wyższość tej formy leku nad standardową – np. ponowienie terapii doksazosyną w formule GITS po krótkim okresie odstawienia farmaceutyku nie przynosi zmian w zakresie hipotonii ortostatycznej - w porównaniu do leku o zwykłym sposobie uwalniania.

2. Terazosyna, podobnie jak i doxazosyna, wymaga stopniowego zwiększania dawki dla osiągnięcia skutecznego stężenia terapeutycznego. Działanie jej zbliżone jest do doxazosyny. Także i ona korzystnie zmienia profil lipidowy i zarejestrowana jest też w leczeniu nadciśnienia. U pacjentów z ŁRS stosowana w dawce od 1 do 10 mg. W Polsce dostępne są: Glaprost, Hytrin, Kornam, Setegis, Tesin.

Producenci dla ułatwienia przyjmowania odpowiedniej dawki leku dostosowują opakowania do potrzeb chorego (np. Hytrin opakowanie „startowe” dla rozpoczynających leczenie – zawiera szczegółowo wyróżnione i opisane tabletki – siedem á 1mg, czternaście á 2mg i siedem á 5 mg. Wyraźnie zaznaczony kierunek opróżniania listka i czytelne kolory praktycznie uniemożliwiają pomyłkę). Zaleca się przyjmowanie terazosyny przed snem.

3. Alfuzosyna – również ma działanie hipotensyjne, nie wymaga natomiast zmiany dawki. Nie powoduje zaburzeń wzroku i zachowuje funkcje seksualne. Ostatnio zarejestrowano nowe wskazanie do stosowania leku – w ostrym zatrzymaniu moczu. Nie oznacza to oczywiście, iż zatrzymanie moczu można wyleczyć farmakologicznie. Po założeniu cewnika aplikuje się lek, który ma ułatwić wystąpienie spontanicznych mikcji po usunięciu drenażu. W Polsce terapeutyk występuje pod nazwami: Alfuhehal, Alfulek, Alfuzostad, Alreos, Alugen, Cezin i Dalfaz w tabletkach po 2,5mg, 5mg SR – o przedłużonym uwalnianiu i 10mg – Dalfaz Uno – w jednorazowej dawce dobowej

Dawkowanie: tabletki 2,5mg – 3 razy dziennie po jednej tabletkce – zwykle zaczynając od dawki wieczornej; tabletki 5mg o przedłużonym działaniu – 2 razy dziennie po jednej tabletkce (u chorych po 65 r.ż. wymagane jest obniżenie początkowej dawki dobowej) i wreszcie – najnowsza forma leku o równomiernym uwalnianiu substancji czynnej Dalfaz Uno (10mg) stosowany 1 x dziennie. Złożona tabletkca stopniowo rozpuszcza się uwalniając odpowiednią porcję leku i utrzymując właściwe stężenie terapeutyczne przez 24 godziny. Producent oryginału i tu wykazać może się specyficzną i nowoczesną technologią Geomatrix® umożliwiającą stałe i wyrównane uwalnianie substancji czynnej do krążenia, co poza zapewnieniem jednorodnego poziomu terapeutycznego ogranicza działania niepożądane.

4. Tamsulosyna – uznana w grupie za lek o najmniejszym działaniu na układ sercowo – naczyniowy, choć takiego działania siłą rzeczy niepozbawiona. Blokując kompetycyjnie receptory alfa 1A i alfa 1D adrenergiczne. Zmniejsza opór cewkowy ułatwiając mikcję oraz łagodzi objawy występujące podczas wypełniania pęcherza, w których powstawaniu istotną rolę odgrywa niestabilność wypieracza. Stosowana w dawce 0,4mg. Dostępne leki z tej grupy to Apo-Tamis, Bazetham,

Flosin, Fokusin, Omipro, Omnic, Omnic Ocas, Omsal, Prostamic, Proximosin, Ranlosin, Symlosin SR, Tamik, Tamsec, Tamsudil, Tamsugen, Tamsulek, Tamsulosin-ratiopharm, Tamsulosin-Registriebeheer, Tamsulosin-Stichting, Tamsulosin Hydr. Yamanouchi, Tamzul, Tanyz, Uprox, Urostat i ostatnio wyrejestrwany Wintamsu.

W Polsce oryginał występuje pod nazwą Omnic. Postać leku o przedłużonym działaniu umożliwia równomierne uwalnianie tamsulosyny – kapsułki z mikropełtkami powoli rozpuszczającymi się oddają odpowiednią ilość substancji czynnej. Producent zaleca przyjmowanie leku rano, po śniadaniu, jednakże nie w pozycji leżącej. Nowa postać leku Omnic Ocas® – doskonalsza pod względem długotrwałej i stabilnej dystrybucji substancji czynnej – kapsułka wypełniona jest żelem – początkowo pochłania wodę, jednocześnie uwalniając czynny związek, później płynna formuła leku umożliwia wchłanianie substancji czynnej także i w końcowych odcinkach przewodu pokarmowego, gdzie na skutek intensywnej absorpcji wody ze światła jelita związek chemiczny w formie stałej – z mikropełtepek, mógłby nie rozpuścić się w wystarczającym stopniu. Ponownie ma to ogromny wpływ na stabilne wchłanianie i utrzymanie właściwych stężeń terapeutycznych. Istotne jest również długotrwałe i niezależne od pokarmu wchłanianie substancji czynnej. Dzięki temu lek może być podawany w dogodnej dla chorego porze dnia. Ta postać leku wydaje się odpowiednia szczególnie u mężczyzn z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych – zwłaszcza objawowego niedociśnienia. Wydaje się, iż częstość epizodów wstecznego wytrysku – tak charakterystycznego właśnie dla tamsulosyny przy stosowaniu nowej formy leku jest mniejsza. Lek znalazł też zastosowanie w innych, a równie częstych jak ŁRS wskazaniach. Wykazano jego efektywność i dobrą tolerancję w innych schorzeniach urologicznych, np.: zastosowanie tamsulosyny zwiększa szansę na stałe usunięcie cewnika u chorych z ostrym zatrzymaniem moczu w przebiegu BPH, w porównaniu z grupą placebo; obserwuje się zmniejszenie dolegliwości u pacjentów po brachyterapii z powodu raka stercza; udowodniono poprawę jakości życia i znaczne zmniejszenie dolegliwości w przebiegu zespołu przewlekłego bólu dna miednicy (dawniej prostatodynia) i stanów zapalnych gruczołu krokowego; u chorych z nadreaktywnością pęcherza moczowego i ŁRS (badanie TIMES z tolterodyną) zmniejsza dolegliwości i poprawia jakość życia; u cho-

rych kamicą moczowodową Omnic Ocas przyspiesza ewakuację złogów i zmniejsza dolegliwości bólowe – przy pomijalnych objawach ubocznych; u chorych z neurogennymi zaburzeniami mikcji (np. uszkodzenie rdzenia kręgowego) poprawia wartości parametrów urodynamicznych i znacząco polepsza jakość życia.

Wiele mówi się o „uroselektywności” leków. Jak dotąd nie wyizolowano receptora adrenergicznego występującego tylko i wyłącznie w miejscach odpowiedzialnych za istnienie przeszkody podpęcherzowej. Oznacza to, iż słabsze bądź silniejsze działanie leków na układ sercowo – naczyniowy spowodowane jest raczej nowoczesną formą podania i odpowiednio dobraną dawką leku, aniżeli brakiem bezpośredniego wpływu na receptory naczyniowe. Często zdarza się, iż chory nie toleruje konkretnego leku z grupy, natomiast nie zgłasza działań ubocznych po innych lekach o podobnym działaniu. Jednakże wystąpienie działania niepożądanego na jeden z leków sugeruje podobną reaktywność na inne.

Podsumowując – alfa-blokery to leki objawowe, o szybkim czasie działania, obiektywnie poprawiające przepływ cewkowy i znoszące dolegliwości, jednakże nie zmniejszają one masy gruczołu, zaś choroba stopniowo postępuje. Odstawienie leku w krótkim czasie prowadzi do nawrotu dolegliwości.

#### • **Inhibitory 5-alfa-reduktazy**

Kolejna grupa leków to kompetycyjne inhibitory 5-alfa-reduktazy – farmaceutyki o działaniu przyczynowym w ŁRS. Leki z tej grupy hamują przekształcenie testosteronu w DHT – aktywną postać stymulującą wzrost gruczołu krokowego. Nie zmniejszają one ilości krążącego we krwi testosteronu. Wśród najpoważniejszych działań ubocznych wyróżniamy – zmniejszenie libido (dotyczy ok. 4% mężczyzn i zazwyczaj ustępuje w trakcie stosowania leku), zmniejszenie objętości ejakulatu, oraz zaburzenia wzrodu. Mogą mieć poważne działanie teratogenne – z uwagi na znaczne ryzyko dla płodu i możliwość wchłaniania minimalnych dawek leku przez skórę, kontakt kobiet w wieku rozrodczym z preparatem powinien być ograniczony.

Wykazano zmniejszenie objętości gruczołu krokowego i cofanie się wszystkich trzech elementów choroby (tj. przeszkody podpęcherzowej, powiększenia stercza i LUTS) u mężczyzn stosujących inhibitory 5 alfa reduktazy. Istotnym mankamentem jest długi czas od rozpoczęcia zażywania leku do wystąpienia pełnego działania. Wymagane jest co najmniej sześć-

ciomiesięczne stosowanie preparatu. Lek bywa skuteczniejszy u mężczyzn, u których objętość gruczołu krokowego przekracza 30ml. Wykazano znaczne zmniejszenie ryzyka wystąpienia ostrego zatrzymania moczu (o 67%) i konieczności przeprowadzenia zabiegu operacyjnego (o 88%) w związku z ŁRS u chorych zażywających ten lek.

W Polsce dostępny jest finasteryd (Ambulase, Androstatin, Antiprost, Apo-Fina, Aprost, Finaride, Finamet, Finaran, Finaster, Finasterid-Stada, Finasterid – Ratiopharm, Fincar, Finpros, Fintral, Finxta, Myplafin, Lifin, Penester, Proscar, Ulgafen, Zasterid) w dawce 5mg, stosowany raz dziennie. Pamiętajć należy, iż po półrocznym stosowaniu finasteryd obniża poziom PSA o połowę. Nie zmienia natomiast stosunku stężeń PSA wolnego krążącego w surowicy (PSA free) do PSA całkowitego (PSA total). Aby zatem obliczyć „normalny” poziom PSA wystarczy uzyskany wynik badania pomnożyć przez 2, zaś wątpliwości diagnostyczne w trakcie leczenia finasterydem pomaga rozstrzygnąć oznaczenie poziomu wolnego i całkowitego PSA (stosunek free/total PSA - norma powyżej 0,2, lub powyżej 20%).

W podsumowaniu – lek o działaniu przyczynowym, zmniejsza objętość stercza i redukuje ryzyko wystąpienia wskazań do zabiegu operacyjnego, efekt ujawnia się po dłuższym okresie stosowania, po odstawieniu – dolegliwości narastają powoli.

Zbliżonym w działaniu lekiem, który dodatkowo blokuje drugą podjednostkę 5-alfareduktazy, jest dutasteryd (Avodart, Duagen).

#### • **Terapia skojarzona**

W 2003 roku opublikowano wyniki niezależnego badania MTOPS, które oceniało skuteczność leczenia skojarzonego z użyciem doxazosyny (Cardura®, Pfizer) i finasterydu (Proscar®, MSD). Warto zaznaczyć, iż projektantem, organizatorem i sponsorem badania był Narodowy Instytut Zdrowia (National Institute of Health – NIH, USA) w pełni niezależny od kompanii zajmujących się produkcją i sprzedażą leków. Wybrano 17 ośrodków badawczych w USA. Nie stosowano leków odtwórczych. Wykazano znaczące zmniejszenie ryzyka progresji choroby o 66% w grupie mężczyzn poddanych terapii skojarzonej, w porównaniu z grupą badanych zażywających placebo. Wyniki leczenia były lepsze, aniżeli w grupie pacjentów poddanych monoterapii każdym ze środków. Progresję definowano jako pogorszenie objawów, ostre zatrzymanie

moczu, zakażenie dróg moczowych lub niewydolność nerek. Skuteczność terapii skojarzonej i monoterapii finasterydem w zmniejszeniu ryzyka zatrzymania moczu i konieczności interwencji chirurgicznej była jednakowa. Badanie MTOPS potwierdziło, że terapia dwulekowa aktywuje dwa istotne, wzajemnie uzupełniające się mechanizmy działania w leczeniu łagodnego rozrostu stercza.

Zatem mimo wyższych kosztów kuracji i mimo wyższej częstości działań niepożądanych (średnio nie więcej niż 1,2 punktu procentowego na 100 osobolat) połączenie zalet alfa-blokera – szybki początek działania, szybkie łagodzenie objawów, z zaletami inhibitorów 5 alfa reduktazy – zmniejszenie objętości stercza, zahamowanie progresji choroby jest istotną opcją terapeutyczną u mężczyzn. Szczególne znaczenie terapia ta może mieć u chorych, którzy nie chcą, bądź nie mogą być leczeni operacyjnie.

### **Losy leków w organizmie**

Rozważając rozmaite aspekty stosowania leków warto przypomnieć podstawowe wiadomości z zakresu farmakodynamiki. Najprościej przybliżyć akronim LADME (Liberation – uwalnianie, Absorption – wchłanianie, Distribution – rozdział w organizmie, Metabolism – przemiany metaboliczne, Elimination – wydalanie). Rozległość i różnorodność zmiennych wpływających na poszczególne etapy losów substancji w organizmie jest nieograniczona. Co więcej szlak ten różnić się może nie tylko dla dwóch różnych osób. Wystarczy drobna zmiana mechanizmów (np. na skutek zmęczenia, lub zmiany nawyków żywieniowych) i sytuacja leku w organizmie tej samej osoby zmienić się może radykalnie. Stąd konieczność prowadzenia szerokich, wieloośrodkowych, kontrolowanych placebo, randomizowanych, etc... badań). Badania muszą być przeprowadzane według ściśle przestrzeganych i jasno określonych reguł. Nie mogą wykraczać poza jakiegokolwiek przepisy prawne. Między innymi dlatego tak wielki krok dzieli wynalezienie substancji czynnej od jej zastosowania w medycynie. Znane są powszechnie – zarówno historia wynalezienia szczepionki przeciwko odrze jak i historia talidomidu. Zatem by nadal powstawały nowe, skuteczne i bezpieczne np. leki przeciwwirusowe lub przeciwnowotworowe, by rozszerzały się wskazania do ich stosowania – konieczne są badania kliniczne. Wiąże się to zwykle z ogromnymi nakładami. Uzyskane wyniki pozwalają na wpro-

wadzenie nowego leku do obrotu. Upraszczając - po ustaniu ochrony patentowej, lub uzyskaniu innych dróg otrzymania zarejestrowanej substancji – można ubiegać się o rejestrację leku odtwórczego – generyku, który teoretycznie winien być jednakowym z zarejestrowanym oryginałem.

Leki odtwórcze zawierają dobrze poznane substancje. Dzięki temu ich producent nie powtarza wykonywanych już uprzednio oryginalnych badań przedklinicznych i klinicznych. Również względy etyczne przemawiają przeciw repetycji testów znanej substancji w podobnych wskazaniach. Opiera się zatem na wynikach eksperymentów medycznych uzyskanych i zaprojektowanych przez producenta oryginału. Często korzysta także z wyników badań post-klinicznych (tzw. VI fazy) i efektów marketingowych skutecznego leku. Umożliwia to znaczne obniżenie kosztów implantacji nowego produktu na rynku. Zgodnie z obowiązującym prawem, przed rejestracją leku istnieje jednak wymóg przeprowadzenia badania biorównoważności dla wykazania tożsamości terapeutycznej pomiędzy oryginalnym produktem a odpowiadającym mu lekiem odtwórczym. I tak o ile potwierdzenie identycznej struktury fizyko-chemicznej substancji nie stanowi obecnie problemu, o tyle stwierdzenie identyczności w działaniu w organizmie ludzkim jest niezmiernie trudne – wręcz niemożliwe – gdyż w grę wchodzi odpowiedź biologiczna (schemat LADME). Za tę odpowiedź arbitralnie uznano poziom stężenia leku i szybkość wchłaniania leku do krwi, po podaniu doustnym – określane odsetkowo wobec oryginału. Sposobem pomiaru wielkości wchłaniania są wielokrotne pomiary stężeń substancji czynnej we krwi. Jeżeli identyczna z oryginalną substancja aktywna (stanowiąca nierzadko ułamek masy tabletki czy kapsułki) z produktu generycznego zostanie wchłonięta do krwi w tej samej ilości (procencie) i tym samym czasie co z formy leku oryginalnego, uznaje się, iż lek jest biorównoważny.

Problemem pozostaje jednak pełen schemat metaboliczny – od wchłaniania po eliminację, na który nakładają się specyficzne warunki farmakokinetyki – dynamicznie zmienne dla każdego człowieka z osobna i zależne od funkcji fizjologicznych ustroju. Zatem teoretycznie niemożliwym jest stwierdzenie, że lek odtwórczy wchłania się tak samo, jak lek oryginalny.

Skoro nie można dowieść, iż dwa farmaceutyki wchłaniają się tak samo, można wykazać różnice.

Udokumentowanie odmienności, przy założeniu,

iż lek generyczny różni się w zakresie wchłaniania od oryginalnego, leży paradoksalnie u podstawy dowiedzenia biorównoważności. Jeśli tak postawioną hipotezę obali się metodami statystycznymi, istnieją przesłanki by przyjąć alternatywną – oba leki wchłaniają się tak samo.

Z uwagi na odmiennność fizjologii – także lek oryginalny podlega wchłanianiu i dystrybucji w różnym stopniu u różnych pacjentów. Opierając się na wynikach badań przyjętych dla substancji bazowej, można określić średni stopień wchłaniania i wyznaczyć matematycznie zakres wartości referencyjnych. Zakres ten stanowi +/- 20% wartości układu, gdy lek odtwórczy wchłania się dokładnie tak jak lek oryginalny. W żadnym wypadku nie oznacza to, że którykolwiek z leków jest lepszy lub gorszy – jak wspomniano wyżej, także stopień wchłaniania oryginału może znacznie się różnić u tego samego pacjenta. Przyjęcie takiego przedziału ufności pozwala uwzględnić biologiczną zmienność. Zatem bada się hipotezę, iż lek odtwórczy różni się o więcej niż 20% od oryginalnego. Kiedy uzyskane wyniki zmuszają do jej odrzucenia, przyjmuje się hipotezę alternatywną, że lek generyczny różni się od oryginalnego o mniej niż 20%, a więc jest biorównoważny.

Z uwagi na fakt, iż substancje odtwórcze bazują zwykle na wcześniejszych formach podania leku (nie uwzględniając chronionych patentem rozwiązań) istnieją przesłanki, iż nowo wprowadzane leki oryginalne mogą różnić się od istniejących generyków. Stąd zamieszczone informacje o różnicach np. w postaciach leków.

Lek jako środek terapeutyczny – (w sensie postaci leku) stanowi fizykochemiczny układ dostarczający substancję leczniczą do odpowiedniego miejsca w organizmie i przez odpowiedni czas. W skład środka terapeutycznego obok substancji leczniczej wchodzi także środki pomocnicze. Nie powinny one wywierać własnych działań farmakologicznych, winny umożliwić wytworzenie odpowiedniej postaci leku, wpływać na jego trwałość oraz dostępność biologiczną. Często decydują o czasie i miejscu wchłaniania substancji czynnej. Nie powinny (ale niestety mogą) być przyczyną działań niepożądanych: nietolerancji lub uczuleń. Zatem dopiero znajomość pełnej struktury tabletki uprawnia do oceny tożsamości leków. Prowadzono wiele badań nad strukturą i składem postaci leku. Warto przytoczyć badania substancji czynnej oryginału i jednego z leków odtwórczych zawierających

finasteryd. Po przeprowadzeniu spektroskopii ciała stałego przy użyciu NMR wykazano, iż tabletki preparatu Proscar® zawierały wyłącznie krystaliczną postać I finasterydu, podczas gdy dla leku odtwórczego widma wykazują obecność składnika aktywnego, który nie jest wyłącznie krystaliczną postacią I finasterydu (odpowiadają w części amorficznej postaci finasterydu) co może mieć wpływ na rozpuszczalność, biodostępność i stabilność chemiczną leku. W komentarzu do artykułu pojawiły się dodatkowo uwagi, iż poza faktem niepełnej zgodności postaci fizykochemicznej substancji czynnej, w niektórych lekach odtwórczych występują składniki uznane przez WHO za potencjalnie szkodliwe (glikol propylenowy).

## Podsumowanie

Decyzje terapeutyczne podejmuje każdy lekarz według swej najlepszej wiedzy. Wyboru stosowanych środków nie może narzucać nic poza dobrem chorego. Lekarz w oparciu o doświadczenie terapeutyczne i wiedzę kliniczną ma prawo świadomie wskazywać na konkretny środek farmaceutyczny wśród leków synonimowych. Uznanie Czytelników pozostawiam fakt porównywania leków oryginalnych i odtwórczych. Pomoże tu znajomość najnowszych doniesień z prasy lekarskiej i wymaganego od nas prawem – dokonywania zgłoszeń zaobserwowanych działań niepożądanych. Z pewnością zwiększy to bezpieczeństwo leczenia. Szczerze polecam Czytelnikom zapoznanie się z publikacją Prof. Kaliszana i Prof. Janickiego.

Wiele generyków to leki cenne, przygotowane doskonale, w pełni odpowiadające formom oryginału, z potwierdzoną badaniami biorównoważnością, a przy tym korzystne cenowo dla naszych chorych. Nie można negować ich ogromnej wartości w lekospisie. Z drugiej jednak strony, opublikowano ostatnio liczne doniesienia o wycofaniu z dniem 01.01.2009 z produkcji (sprzedaż do wyczerpania zapasów) ponad 1500 stosowanych dotąd preparatów, dla których nie przedstawiono dokumentacji o ich biorównoważności z zarejestrowanym oryginałem. Zważywszy na fakt wielkiej ilości analogów dostępnych na rynku, wraz z promowaną „chemiczną tożsamością substancji” – warto zastanowić się kto odpowiada za proces diagnostyczno-terapeutyczny i kto poniesie konsekwencje niepełnej równoważności farmakoterapii, zwłaszcza wobec rosnących postaw roszczeniowych.

Adresy do korespondencji:

Roland Dadej, FEBU

Os. Rzeczypospolitej 6; 60-647 Poznań

E-mail: rolandd@onet.eu

www.urolog-poznan.pl

Tel. 0501516005

Agata Jędrzejczak-Dadej

ul. Garbary 52; 61-869 Poznań

E-mail: aptekagrobla@aptekagrobla.pl

www.aptekagrobla.pl

## Piśmiennictwo

1. Dadej R. Schorzenia dolnych dróg moczowych u mężczyzn w wieku podeszłym (ze szczególnym uwzględnieniem łagodnego rozrostu stercza. Geriatria Polska 2005; 1(3): 63-74.
2. Chung BH, Hong SJ. Long-term follow-up study to evaluate the efficacy and safety of the doxazosin gastrointestinal therapeutic system in patients with benign prostatic hyperplasia with or without concomitant hypertension. BJU Int 2006 Jan; 97(1): 90-5.
3. Hernandez C, Duran R, Jara J, Castaño I, Moralejo M. Controlled-release doxazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia; Prostate Cancer Prostatic Dis 2005; 8(4): 375-80.
4. Goldsmith DR, Plosker GL. Doxazosin gastrointestinal therapeutic system: a review of its use in benign prostatic hyperplasia. Drugs 2005; 65(14): 2037-47.
5. Fitzpatrick JM, Desgrandchamps F. The clinical efficacy and tolerability of doxazosin standard and gastrointestinal therapeutic system for benign prostatic hyperplasia. BJU Int 2005 Mar; 95(4): 575-9.
6. Goetzen R. Korzyści ze stosowania doksazosyny GITS w leczeniu nadciśnienia tętniczego; mniejsze ryzyko hipotonii ortostatycznej w porównaniu z doksazosyną w postaci standardowej. Perfusion 1998; 11: 485-92.
7. Ahtoy P, Chrétien P, Dupain T, Rauch C, Rouchouse A, Delfolie A. Alfuzosin, an alpha1-adrenoceptor antagonist for the treatment of benign prostatic hyperplasia: once daily versus 3 times daily dosing in healthy subjects. Int J Clin Pharmacol Ther 2002 Jul; 40(7): 289-94.



8. Chung BH, Lee JY, Kim CI, Kim CS, Oh CY, Lee SW, Lee JS, Yoo SJ. Sexuality and the management of BPH with alfuzosin (SAMBA) trial. *Int J Impot Res* 2008 Dec 11.
9. Vallancien G, Emberton M, Alcaraz A, Matzkin H, van Moorselaar RJ, Hartung R, Harving N, Elhilali M. ALF-ONE Study Group; Alfuzosin 10 mg once daily for treating benign prostatic hyperplasia: a 3-year experience in real-life practice. *BJU Int* 2008 Apr; 101(7): 847-52.
10. Nickel JC, Sander S, Moon TD. A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of alpha-adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Int J Clin Pract* 2008 Oct; 62(10): 1547-59.
11. Neill MG, Shahani R, Zlotta AR. Tamsulosin oral controlled absorption system (OCAS) in the treatment of benign prostatic hypertrophy. *Ther Clin Risk Manag* 2008 Feb; 4(1): 11-8.
12. Stevens HN, Speakman M. Behaviour and transit of tamsulosin Oral Controlled Absorption System in the gastrointestinal tract. *Curr Med Res Opin* 2006 Dec; 22(12): 2323-8.
13. Tamsulosin MR and OCAS (modified release and oral controlled absorption system): current therapeutic uses. *Expert Opinion Pharmacotherapy* 2008; 9(5).
14. Splawiński J. Badania biorównoważności leków. Portal [www.rynekzdrowia.pl](http://www.rynekzdrowia.pl); 2008-09-11.
15. Danysz A. (red). *Farmakologia*. Wyd.3. Warszawa: PZWL; 1987: 22-68.
16. Wenslow RM. Spektroskopia ciała stałego przy użyciu NMR w ocenie dostępnych w sprzedaży postaci farmaceutycznych finasterydu. *Urol Pol* 2006; 59(2): 1-3.
17. Misiorowski W. Komentarz doktora Waldemara Misiorowskiego do artykułu Roberta M. Wensłowa pt. „Spektroskopia ciała stałego przy użyciu NMR w ocenie dostępnych w sprzedaży postaci farmaceutycznych finasterydu”. *Urol Pol* 2006; 59(2): 3-4.
18. Kalisz R, Janicki S. Biorównoważność leków. *Farmacja Polska* 2001; 57(10): 456-62.