

Ocena skuteczności leczenia łagodnego rozrostu stercza (ŁRS) z zastosowaniem finasterydu

Evaluation of finasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia

Radosław Boniecki

I Klinika Urologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Wstęp. Łagodny rozrost stercza jest częstą chorobą mężczyzn w starszym wieku, która zwiększa ryzyko wystąpienia zatrzymania moczu, zakażeń pęcherza moczowego, tworzenia kamieni w pęcherzu oraz niewydolności nerek. W ostatnich latach nastąpiło znaczne ograniczenie leczenia zabiegowego na rzecz leczenia farmakologicznego. Zwiększyła się znacznie skuteczność leczenia zachowawczego przez wprowadzenie leczenia skojarzonego najczęściej dwoma lekami o różnym sposobie działania. Celem pracy była ocena skuteczności leczenia łagodnego rozrostu stercza (ŁRS) z zastosowaniem finasterydu. **Material i metody.** Wszyscy pacjenci przyjmowali na podstawie zalecenia lekarza prowadzącego preparat finasteryd w dawce 5 mg na dobę. Program realizowany był na przestrzeni lat 2007 i 2008. Badanie objęło 75 150 mężczyzn z całej Polski. Dla celów niniejszego opracowania spośród jego uczestników wyłoniono próbę losową, która liczyła 12 375 pacjentów. **Wyniki.** Po zastosowanym leczeniu farmakologicznym podczas wizyty kontrolnej w przypadku 97,35% ujętych w badaniu pacjentów urologicznych stwierdzono na podstawie ankiety znamienne poprawę jakości życia. Omawiana poprawa badanych pacjentów wiązała się ze zmniejszeniem bądź ustąpieniem zgłaszanych podczas pierwszej wizyty dolegliwości dysurycznych. Lekarze uczestniczący w programie zdecydowali, mimo stosowania preparatu finasterydu, o zastosowaniu dodatkowego leczenia farmakologicznego - terapii skojarzonej. Mimo stosowania monoterapii, jak i politerapii do zabiegu chirurgicznego zakwalifikowano 2,65% badanych mężczyzn. **Wnioski.** Przeprowadzone badanie obserwacyjne potwierdziło, że finasteryd zmniejsza objawy ze strony układu moczowego i objętość powiększonego gruczołu krokowego oraz może hamować dalszy jego rozrost. Rozpowszechniony we współczesnej terapii ŁRS oraz zaburzeń dysurycznych finasteryd jest lekiem z wyboru oraz cieszy się dużym zaufaniem i rekomendacją wśród lekarzy urologów. *Geriatría 2010; 4: 101-105.*

Słowa kluczowe: gruczoł krokowy, łagodny rozrost stercza (ŁRS), leczenie farmakologiczne - finasteryd, IPSS, QoL, LUTS, monoterapia, politerapia

Summary

Introduction and objective. Benign prostatic hyperplasia (BPH) is a highly prevalent disease affecting elder men. BPH increases the risk of urinary retention, urinary tract infections, urolithiasis and can lead to the renal failure. In recent years there have been a shift from surgical to pharmaceutical treatment of BPH. This is due to the development of more effective medications and frequent use of combination therapy i.e. using two drugs with different mode of activity. The aim of the study was to assess the efficacy of finasteride in the management of BPH. **Material and methods.** 75 150 patients receiving a daily dose of 5 mg of finasteride were included into the study performed between 2007 and 2008. 12 375 randomly selected males were selected for further research. **Results.** According to the quality of life (QoL) questionnaires the significant improvement in the QoL was observed in 97.35% of treated patients. This improvement was related to either decrease or regression of lower urinary tract symptoms. In most cases the combination therapy was applied thereafter. Despite the mono- or the combina-

tion therapy of BPH 2,65% of patients required subsequent prostate surgery. **Conclusions.** In our study we were able to confirm that finasteride decreases lower urinary tract symptoms by reducing the size of the prostate gland. Therefore, finasteride constitutes the treatment of choice for BPH that is fully accepted and recommended by urologists.. *Geriatrics 2010; 4: 101-105.*

Keywords: prostate, benign prostatic hyperplasia (BPH), treatment, finasteride, IPSS, QoL, monotherapy, combination therapy

Wstęp

Najczęstszą chorobą mężczyzn powyżej 50. roku życia jest łagodny rozrost stercza (*benign prostatic hyperplasia* - BPH). W przebiegu tej choroby dochodzi do powiększenia gruczołu krokowego stanowiącego przeszkodę dla odpływu moczu z towarzyszącymi dolegliwościami związanymi z dolnym odcinkiem układu moczowego (LUTS). W ostatnich latach nastąpiło znaczne ograniczenie leczenia zabiegowego na rzecz leczenia farmakologicznego. Zwiększyła się znacznie skuteczność leczenia zachowawczego przez wprowadzenie leczenia skojarzonego, najczęściej dwoma lekami o różnym sposobie działania. W leczeniu zachowawczym łagodnego rozrostu stercza stosuje się trzy podstawowe grupy leków:

- antagoniści receptorów alfa-adrenergicznych,
- leki wywierające wpływ na środowisko hormonalne gruczołu krokowego (inhibitory 5-alfa-reduktazy),
- środki pochodzenia roślinnego [1,2].

Obecnie niezaprzeczalną wartość terapeutyczną mają dwa rodzaje leków: leki blokujące receptory alfa-adrenergiczne oraz leki blokujące enzym 5-alfa reduktazy. Leki blokujące receptory alfa-adrenergiczne powodują rozluźnienie mięśniówki gładkiej stercza, cewki sterczowej oraz szyi pęcherza moczowego. Leki z grupy inhibitorów 5-alfa reduktazy, wpływające na przemianę hormonalną w sterczu, zmniejszają objętość gruczołu krokowego w długotrwałym, wielomiesięcznym leczeniu nawet o 30% objętości [3].

Cel pracy

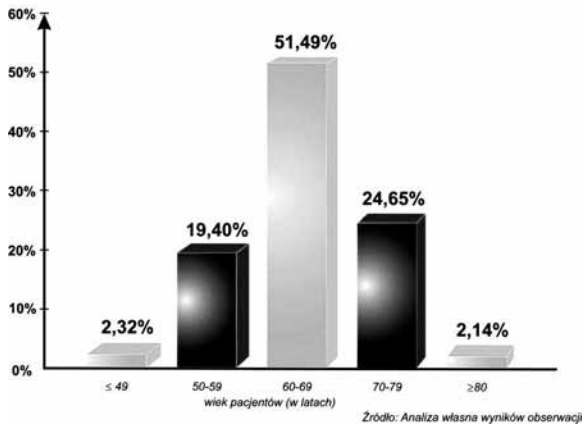
Celem pracy była ocena skuteczności leczenia łagodnego rozrostu stercza (ŁRS) z zastosowaniem finasterydu.

Materiał i metoda

Program realizowany był na przestrzeni lat 2007 i 2008. Status badacza przyznano 1554 lekarzom specjalistom urologii z różnych regionów Polski, każdy prowadził obserwację w układzie dwóch wizyt programowych. Badanie objęło 75150 mężczyzn. Dla celów niniejszego opracowania spośród jego uczestników wyłoniono próbę losową, która liczyła 12375 pacjentów urologicznych (liczba ta stanowi 16,47% wszystkich badanych chorych i jest większa niż szacowana niezbędna liczebność próby, wynosząca $n > 2564$ jednostki badanej). W ramach analizy opisowej cech niemierzalnych (jakościowych) dane zaprezentowano w postaci odsetka: $i = m / n * 100\%$. Zmienne ilościowe (mieralne) opisywano za pomocą miar centralnej tendencji i miar rozproszenia – wartości średniej, błędu standardowego średniej (SE), zakresu wartości cechy (od wartości najmniejszej do wartości największej), odchylenia standardowego (SD), przedziału ufności dla średniej (CI), mediany (Me) i modalnej (Mo).

Zebrane wyniki obserwacji poddano analizie statystycznej z wykorzystaniem następujących testów istotności: testu Jarque-Bera, testu niezależności χ^2 . Przedział ufności przyjęto w kwocie 95% (95% *confidence interval*, 95% CI). Wyniki testów uznawano jako istotne (znamienne) statystycznie, kiedy poziom istotności był mniejszy od 5 punktów procentowych ($p < 0,05$). Włączono mężczyzn w wieku 22-94 lat (średnia wieku 64,77, SE = 0,07; SD = 7,31; 95% CI: 64,64-64,90; Me = 65,00; Mo = 70 lat; Ws = - 0,2152; n = 12 375 osoby). Analiza struktury wieku badanych pacjentów polegała na wyodrębnieniu pięciu przedziałów, w odstępach co dekadę. Największa liczba badanych mężczyzn zakwalifikowała się do grupy wieku od 60 do 69 lat - dokładnie 51,49% uczestników programu. W przedziale wieku od 70 do 79 lat znalazło się 24,65% badanych chorych. Pacjenci w wieku od 50 do 59 lat stanowili 19,40%, w wieku 80 lat i więcej to 2,14% bada-

nych osób. Pacjenci w wieku do 49 lat stanowili 2,32% badanej próby (wykres 1).



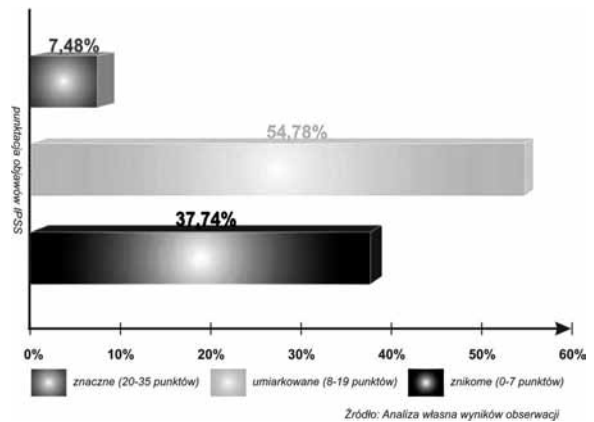
Wykres 1. Badana grupa pacjentów według wieku

Dane medyczne uzyskiwane w ramach pierwszej wizyty obejmowały: dolegliwości ze strony układu moczowego zgłaszane przez badanych pacjentów, występowanie choroby towarzyszącej, wypełnienie formularza IPSS (*Prostate Symptom Score*) i wskaźnika jakości życia QoL (*Quality of Life*), zalecenia badań diagnostycznych oraz ustalenia rozpoznania wstępnego. Termin wizyty kontrolnej wyznaczano w odstępie 1 miesiąca - dotyczy 82,78% i 3 miesiący - dotyczy 17,22% uczestników. Wizyta druga, kontrolna pozwoliła zdobyć informacje odnośnie: poprawy stanu klinicznego pacjentów, zmniejszenia bądź ustąpienia objawów dysurycznych, włączenia skojarzonego leczenia farmakologicznego, jak i kwalifikacji do leczenia zabiegowego.

Wyniki

Najczęstszymi objawami dysurycznymi, które zgłaszali badani pacjenci we wstępnej fazie leczenia, były: nocne oddawanie moczu - 84,65%, częste oddawanie moczu w małej ilości - 77,19%, wzmożone parcie na mocz - 61,70%, trudności w rozpoczęciu oddawania moczu - 48,32%, wydłużony czas mikcji - 46,68%, ból w cewce moczowej podczas oddawania moczu - 39,68%; wykapywanie moczu po mikcji - 22,97%, oddawanie moczu barwy krwistej oraz zatrzymanie moczu dotyczyło 5,39% badanej grupy.

Choroby współtowarzyszące: nadciśnienie tętnicze - 36,62%, cukrzyca - 11,77%, choroba niedokrwienna serca - 2,59%, astma i choroby układu trawiennego występowały u 1,37% badanych.



Wykres 2. Punktacja objawów w oparciu o formularz IPSS

Formularze IPSS i QoL wypełniło 85,51% badanych mężczyzn. Za pomocą skali IPSS opisano charakterystykę badanej grupy: dolegliwości łagodne (wynik w zakresie od 0 do 7 punktów skali IPSS) stwierdzono w przypadku 37,74%, dolegliwości o umiarkowanym nasileniu (wynik od 8 do 19 punktów IPSS) wykazano wśród 54,78%, dolegliwości znaczne (wynik od 20 do 35 punktów IPSS) wystąpiły u 7,48% badanych (wykres 2).

W toku analizy stwierdzono, że stopień upośledzenia funkcji gruczołu krokowego u badanych mężczyzn skorelowany jest dodatnio z ich wiekiem - dla każdego roku OR = 1,0203 (95% CI: 1,0150-1,0257; n = 10 540 osób; p < 0,0001):

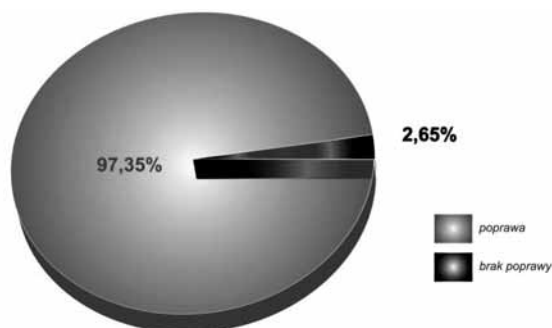
- znaczne dolegliwości charakteryzowały najstarszych uczestników badania 67,98 lat (\pm SD = 6,89 lat);
- najmłodszy badani chorzy prezentowali znikome dolegliwości 64,42 lata (\pm SD = 7,76 lat);
- z kolei dolegliwości o umiarkowanym nasileniu dotyczyły badanych mężczyzn w wieku średnio 64,55 lata (\pm SD = 6,78 lat).

Badania diagnostyczne podczas pierwszej wizyty obejmowały: badanie *per rectum* (DRE) - 78,25%, oznaczenie antygenu swoistego PSA - 76,06%, badanie USG dróg moczowych i stercza 60,46%, badanie ogólne moczu z osadem - 35,25%, badanie przepływu cewkowego (urowflowmetria) - 18,43%, przezodbytnicze badanie ultrasonograficzne prostaty (TRUS) 3,92% i biopsję gruczołu krokowego zlecono u 1,14% badanych. Na podstawie dolegliwości zgłaszanych przez pacjentów, wypełnionego formularza IPSS i badań diagnostycznych, badacze postawili wstępną diagnozę:

- łagodny przerost stercza (ŁRS) u 99,41%;

- złośliwy rozrost prostaty u 0,46%;
- zapalenie stercza u 0,13% badanych mężczyzn.

Wszyscy ujęci w programie pacjenci, na podstawie zalecenia lekarza prowadzącego, przyjmowali preparat finasteryd w dawce 5 mg na dobę.



Źródło: Analiza własna wyników obserwacji

Wykres 3. Skuteczność leczenia w ocenie wszystkich pacjentów

Po zastosowanym leczeniu farmakologicznym, podczas wizyty kontrolnej (od 1 do 3 miesięcy) w przypadku 97,35% ujętych w badaniu pacjentów urologicznych stwierdzono na podstawie ankiety znamienne poprawę jakości życia (wykres 3).

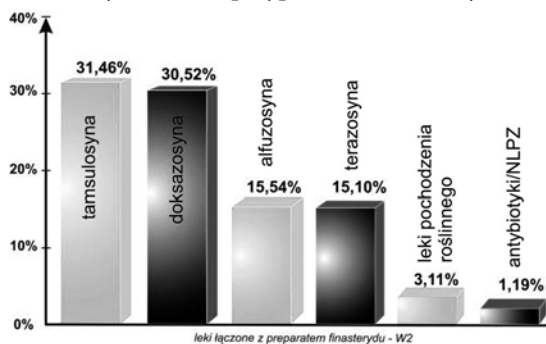
Omaiwana poprawa u badanych pacjentów wiązała się ze zmniejszeniem, bądź ustąpieniem zgłaszanych podczas pierwszej wizyty dolegliwości dysurycznych.

Tabela 1. Natężenie dolegliwości dysurycznych zgłaszanych przez pacjentów w ramach pierwszej i drugiej wizyty

stopień nasilenia/ osłabienia dolegliwości dysurycznych	zmniejszyło się	ustąpiło	poziom istotności
częste oddawanie moczu w małej ilości	5,92%	94,08%	NS
bóle w cewce moczowej podczas oddawania moczu	16,72%	83,28%	P<001
nocne oddawanie moczu	9,28%	90,72%	NS
wzmoczone parcie na mocz	13,53%	86,47%	P<001
trudności w rozpoczęciu oddawania moczu	15,89%	84,11%	P<001
wydłużony czas mikcji	14,15%	85,85%	P<001
wykapywanie moczu po mikcji	20,44%	79,56%	P<001
zatrzymanie moczu	44,07%	55,93%	P<001
oddawanie moczu barwy krwistej	62,73%	37,27%	P<001

Podczas wizyty kontrolnej lekarze uczestniczący w programie zdecydowali, mimo stosowania preparatu finasterydu, o zastosowaniu dodatkowego leczenia farmakologicznego (wykres 4). Zastosowali terapię skojarzoną z włączeniem leków blokujących receptory α adrenergiczne w tym: preparat tamsulosyny (dawka 0,4 mg na dobę) u 31,46%, preparat doksazosyny (w dawce 2, 4 i 8 mg) u 30,52%, preparat alfuzosyny (w dawce dobowej 10 mg) u 15,54% oraz preparat terazosyny (w dawce 5 mg) u 15,10% uczestników. Zastosowali leki pochodzenia roślinnego u 3,11%, a także antybiotyki i leki z grupy NLPZ u 1,19% chorych.

Ze względu na brak poprawy lub nasilenie dolegliwości dysurycznych mimo zastosowanego leczenia zachowawczego, do zabiegu chirurgicznego zakwalifikowano 2,65% badanych mężczyzn - w tym 71,68% spośród nich skierowano na zabieg przezcewkowej elektroresekcji gruczołaka prostaty (TURP), 23,43% poddano operacyjnemu wycięciu gruczołu krokowego (adenomektomii), a zabieg laseroterapii za konieczny uznano w przypadku 4,89% chorych.



Źródło: Analiza własna wyników obserwacji

Uwaga: Wyniki nie sumują się do 100,00%, ponieważ Badacz mógł zalecić więcej niż jeden lek w politerapii

Wykres 4. Zastosowanie terapii skojarzonej w grupie badanych pacjentów podczas wizyty kontrolnej

Wnioski

W ostatnich latach nastąpiła zmiana podejścia do chorego na łagodny rozrost stercza. Udowodniono, że nie u wszystkich mężczyzn za objawy z dolnych dróg moczowych odpowiada nie tylko łagodny rozrost stercza, ale też zmiany w pęcherzu moczowym. Nastąpiło znaczne ograniczenie leczenia zabiegowego na rzecz leczenia farmakologicznego. Zwiększyła się znacznie skuteczność leczenia farmakologicznego przez wprowadzenie leczenia skojarzonego najczęściej dwoma lekami o różnym sposobie działania. Leczenie farmakologiczne

łagodnego rozrostu stercza ma na celu zmniejszenie lub zniesienie dolegliwości związanych z objawami z dolnego odcinka dróg moczowych, zarówno podrażnieniowych, jak i przeszkodowych, zmniejszenie ryzyka ostrego zatrzymania moczu, a także odsunięcie w czasie lub zapobiegnięcie konieczności leczenia operacyjnego. Większość chorych z objawami łagodnego rozrostu stercza o niewielkim lub średnim nasileniu kwalifikuje się do leczenia zachowawczego. Stosowanie farmakoterapii opóźnia lub wyklucza konieczność leczenia operacyjnego [4-6].

Celem programu badawczo-obszernego było zebranie danych na temat wskazań, schematów oraz bezpieczeństwa leczenia farmakologicznego ŁRS z zastosowaniem finasterydu. Wskazaniem do leczenia farmakologicznego ŁRS były objawy dysuryczne ze strony dolnych dróg moczowych związane z BPH. Efektem działania finasterydu jest spadek poziomu DHT. Lek ten nie wywiera istotnego wpływu na poziom testosteronu, co pozwala na uniknięcie uciążliwych efektów ubocznych.

Wykazano zmniejszenie objętości gruczołu krokowego i cofanie się wszystkich trzech elementów choroby, tj. przeszkody podstępcherzowej, 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 4-6-miesięczne stosowanie preparatu. Lek bywa skuteczniejszy u mężczyzn, u których objętość gruczołu krokowego przekracza 30 ml. Wykazano znaczne zmniejszenie ryzyka wystąpienia ostrego zatrzymania moczu (o 67%) i konieczności przeprowadzenia zabiegu operacyjnego (o 97%) w związku z ŁRS u chorych zażywających finasteryd. Pamiętajcie należy, iż po półrocznym stosowaniu finasterydu obniża poziom PSA o połowę [7-9]. Ostatnie

lata przyniosły kolejny postęp w poprawie skuteczności leczenia BPH, dzięki wprowadzeniu farmakologicznego leczenia skojarzonego. Badania MTOPS oraz COMBAT udowodniło, że podawanie łącznie leków z grupy inhibitorów 5-alfa reduktazy i alfa-1-adrenergicznych lepiej zapobiega progresji łagodnego rozrostu stercza, zmniejsza konieczność leczenia chirurgicznego, zmniejsza ryzyko ostrego zatrzymania moczu oraz lepiej poprawia przepływ cewkowy w porównaniu z tymi lekami podawanymi samodzielnie. Terapia dwulekowa aktywuje dwa istotne, wzajemnie uzupełniające się mechanizmy działania w leczeniu łagodnego rozrostu stercza. Szczególne znaczenie terapia ta może mieć u chorych, którzy nie chcą, bądź nie mogą być leczeni operacyjnie [6,8]. Przeprowadzone badanie obserwacyjne potwierdziło, że finasteryd jest skutecznym lekiem, z powodzeniem stosowanym w terapii dokuczliwych objawów ze strony dolnych dróg moczowych związanych z BPH. Dodatkowe korzyści wynikające z leczenia tym preparatem wiążą się bezpośrednio z poprawą jakości życia chorych oraz brakiem występowania zaburzeń ubocznych. Przyjmowanie preparatu finasterydu prowadzi do znamiennej poprawy stanu klinicznego pacjentów oraz opóźnia w sposób istotny statystycznie progresję kliniczną BPH. Rozpowszechniony we współczesnej terapii ŁRS oraz zaburzeń dysurycznych finasteryd jest lekiem z wyboru oraz cieszy się dużym zaufaniem i rekomendacją wśród lekarzy urologów.

Adres do korespondencji:

Radosław Boniecki

I Klinika Urologii UM w Łodzi

90-549 Łódź; ul. Żeromskiego 113

Tel.: (+48 42) 6393534

E-mail: rboniecki@op.pl

Piśmiennictwo

1. Miękoś E, Trzepizur Z, Różański W, Boniecki R, Kuśnierz J, Zydek C, et al. Evaluation of Hytrin (terazosin hydrochloride) efficacy in treatment of prostatic benign hyperplasia basing on the multicentre clinical test. *Urol Pol* 2001;54(4).
2. Dutkiewicz A. Aktualne zasady postępowania i leczenia łagodnego rozrostu stercza. *Przew Lek* 2008;4:62-70.
3. Małkiewicz B, Zdrojowy R, Wróbel M. Porównanie zaleceń AUA i EAU dotyczących diagnostyki i leczenia łagodnego rozrostu stercza. *Przegl Urol* 2003;4:2-4.
4. Kozłowski R. Wąklania łagodnego rozrostu stercza. *Przegl Urol* 2003;4(2).
5. Wolski Z. Wpływ częstomoczu nocnego na sen i jakość życia polskich mężczyzn. *Urol Pol* 2007;60:54-9.
6. Wolski Z. Skojarzone leczenie farmakologiczne objawów z dolnego odcinka dróg moczowych u mężczyzn z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego. *Przegl Urol* 2009;10:16-8.
7. Dutkiewicz S. Choroby Stercza. Włocławek: Wydawnictwo Artmetz; 1995.
8. Dadej R, Jędrzejczak-Dadej A. Farmakoterapia łagodnego rozrostu stercza – leki oryginalne a odtwórcze. *Geriatra* 2008;2:349-57.
9. Dadej R. Schorzenia dolnych dróg moczowych u mężczyzn w wieku podeszłym ze szczególnym uwzględnieniem łagodnego rozrostu stercza. *Geriatr Pol* 2005;1(3):63-74.