

Klemen Lovšin¹, Mojca Kržan², Tomaž Smrkolj³

Farmakološko zdravljenje benigne hiperplazije prostate

Pharmacological Therapy of Benign Prostatic Hyperplasia

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: benigna hiperplazija prostate, simptomi spodnjih sečil, farmakološka terapija, kombinacije zdravil, mirabegron, fitoterapija

Zdravljenje benigne hiperplazije prostate se je v zadnjih letih spremenilo na osnovi boljšega poznavanja farmakoloških značilnosti učinkovin, vpliva kombinacij na izboljšanje bolnikovih simptomov ter razumevanja patogenetskih mehanizmov povečanja prostate in etioloških vzrokov za nastanek patologije. Navadno do pojava benigne hiperplazije prostate in z njo do simptomov spodnjih sečil vodi kombinacija mehaničnih in dinamičnih mehanizmov zapore spodnjih sečil. Pomembno etiološko vlogo imajo starost, genetske značilnosti in geografsko področje, prav tako pa tudi steroidni spolni hormoni, metabolni sindrom, bolezn srca in ožilja, debelost, sladkorna bolezen, prehrana, fizična neaktivnost in vnetje. Glede na oceno resnosti simptomov pri bolniku določimo terapijo, ki bo zanj najustrežnejša. Med farmakološke možnosti trenutno uvrščamo antagonist adrenergičnih receptorjev α_1 , zaviralce encima testosteron-5- α reduktaze, zaviralce fosfodiesteraze tipa 5, antagonist muskarinskih receptorjev in kombinacije teh zdravil. Zaradi težav s standardizacijo in slabšim prepoznavanjem mehanizmov delovanja izvlečkov zdravilnih rastlin teh zaenkrat ne najdemo v trenutnih smernicah urološkega farmakološkega zdravljenja.

ABSTRACT

KEY WORDS: benign prostatic hyperplasia, lower urinary tract symptoms, pharmacological therapy, drug combinations, mirabegron, phytotherapy

The treatment of benign prostatic hyperplasia has changed in the last decade thanks to a better understanding of the pharmacological properties of the drugs involved, the influence of drug combinations on the improvement of patients' symptoms and the understanding of pathogenetic mechanisms behind prostate enlargement and etiological causes for the underlying pathology. A combination of mechanical and dynamic mechanisms of the lower urinary tract constriction is usually the main cause of benign prostatic hyperplasia. Age, genetics, geographical region, steroids, metabolic syndrome, cardiovascular

¹ Klemen Lovšin, dr. med.; klemen.lovsin@gmail.com

² Prof. dr. Mojca Kržan, dr. med., Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana

³ Doc. dr. Tomaž Smrkolj, dr. med., Katedra za kirurgijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Klinični oddelek za urologijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

diseases, obesity, diabetes, food, physical inactivity and inflammation play an important etiological role. The therapy plan is based on symptoms. Currently, the pharmacological options are α 1-adrenergic antagonists, 5α -reductase inhibitors, phosphodiesterase type 5 inhibitors, muscarinic receptor antagonists and combinations of these drugs. Due to problems with standardization, phytotherapy cannot be found in urological guidelines.

UVOD

Benigna hiperplazija prostate (BHP) je patološki proces, pri katerem pride do progresivnega povečanja prostornine prostate zaradi nemalignega proliferacijskega procesa. Je eden izmed povzročiteljev simptomov spodnjih sečil (SSS). Po sprejetju dogovora glede razdelitve in opredelitve SSS jih od leta 2005 delimo v tri skupine (1):

- Simptomi motenega zadrževanja/shranjevanja seča:
 - pogostejše odvajanje,
 - zbujanje ponoči,
 - nezmožnost zadrževanja seča in
 - stresna inkontinenca.
- Simptomi motenega odvajanja seča:
 - težave pričetka uriniranja,
 - šibek curek seča,
 - prekinjen curek in
 - start-stop, kjer se odvajanje občasno prekine in spet začne.
- Simptomi po odvajanju seča:
 - občutek nepopolne izpraznitve mehurja in
 - kapljanje seča po uriniranju.

SSS se lahko pojavijo kot posledica bolezni prostate, sečnega mehurja ali ledvic. Pogostejše motnje so poleg BHP še prekomerno ali premalo aktiven sečni mehur in nočna poliurija. Prav tako SSS lahko povzročijo premajhna aktivnost detruzorja, nevrogeni mehur, okužba sečil, tujek v spodnjih sečilih, prostatitis, striktura sečnice, tumor mehurja, kamen v distalnem sečevodu in drugi vzroki.

Prevalenca SSS se s starostjo zvišuje in je 16,6 % pri moških nad 40. letom starosti. Pri moških nad 70. letom starosti je

pogostost srednje hude in hude oblike SSS trikrat višja kot pri mlajših. Na kakovost življenja SSS vplivajo pri 43 % moških nad 60. letom (2). Hkrati se s staranjem zvišuje tudi prevalenca BHP. Nad 50. letom starosti ima BHP kar 50 % moških, po 70. letu pa približno 80 % moške populacije (3–5).

ETIOLOGIJA NASTANKA BENIGNE HIPERPLAZIJE PROSTATE

Pomembno etiološko vlogo za nastanek BHP imajo določeni dejavniki tveganja, na katere ne moremo vplivati, med drugim starost, genetske značilnosti in geografsko področje (6).

Že dalj časa je znano, da se s staranjem prostata povečuje, in sicer vsako leto za približno 0,6 mL oz. 1,6 % (7, 8).

Na pojavnost BHP in SSS v določeni meri vplivajo tudi genetske značilnosti, čemur pritrjujejo številne raziskave. Na kromosomskih mestih 2q31 in 5p15 je bila že dokazana genetska povezanost z agresivnejšim potekom BHP (9). Prav tako je bilo ugotovljeno, da polimorfizem gena *LILRA3*, ki kodira levkocitni imunoglobulinu podobni receptor A3 (angl. *leukocyte immunoglobulin-like receptor A3*, *LILRA3*), povečuje tveganje za razvoj raka prostate in je tudi povezan s tveganjem za razvoj BHP (10). Ob spremljanju moških sorodnikov iz prvega kolena, ki jim je bila opravljena prostatektomija zaradi BHP, je bilo dokazano, da so imeli štirikrat večje tveganje za nastanek BHP kot sorodniki iz kontrolne skupine (11). Med opazovanjem dvojčkov so dokazali, da genetski dejavniki doprinesejo kar 72 % tveganja za hujšo obliko SSS (12).

Velikost prostate se precej razlikuje glede na geografsko področje opazovanja. Moški na Japonskem, Kitajskem in v Indiji imajo dokazano v povprečju manjše prostate v primerjavi z meritvami prebivalstva v ZDA in Avstraliji (13).

Poleg prej naštetih so za patogenezo BHP pomembni tudi dejavniki tveganja, na katere lahko vplivamo. Mednje uvrščamo steroidne spolne hormone, metabolni sindrom, bolezen srca in ožilja, debelost, sladkorno bolezen, prehrano, fizično neaktivnost in vnetje.

Za metabolni sindrom je značilna kombinacija vsaj treh od naštetih stanj: trebušna debelost, hipertriglicidemija, nizka raven lipoproteinov visoke gostote (angl. *high density lipoprotein*, HDL), povišan krvni tlak in visoka raven plazemske glukoze na tešče. V raziskavi 158 bolnikov s SSS zaradi BHP, ki so imeli vsaj eno komponento metabolnega sindroma, so ugotovili povečane prostornine prostate. Hkrati je bila dokazana tudi agresivnejša rast prostate v primerjavi s kontrolnimi preiskovanci (14). Vsakoletna rast prostate je bila pri moških s sladkorno boleznijo tipa 2 povečana za 47 %, pri osebah s hipertenzijo ali osebah s povečanim krvnim tlakom za 17 %, pri debelih za 36 %, pri moških z znižanimi ravnmi holesterola HDL v serumu za 31 % in pri bolnikih z visokimi vrednostmi glukoze na tešče za 28 % (14, 15). Debelost poveča tveganje za nastanek BHP, a se hkrati s fizično aktivnostjo lahko vpliv tega dejavnika tveganja zmanjša (16).

Mnoge raziskave so v preteklosti že ugotovljale vpliv debelosti na razvoj BHP. V eni izmed njih so bili preiskovanci v obdobju sedmih let vsako leto pregledani. Izmerili so jim težo, telesne mere, prav tako so tudi preverjali stanje SSS z Mednarodnim vprašalnikom za točkovno vrednotenje simptomov BHP (angl. *International Prostate Symptom Score*, IPSS). Dokazano je bilo, da vsako povečanje za 0,05 v razmerju obsega pas-kolk (angl. *waist-to-hip ratio*), s čimer

se ugotavlja trebušna debelost, poveča tveganje za pojav kliničnih težav za 10 % (17). Fiziološki mehanizem, ki se skriva za povezavo med debelostjo in BHP, še ni bil ugotovljen, vse pa kaže, da bi vzrok lahko bilo sistemsko vnetje. Kot smo omenili, je debelost ena izmed komponent metabolnega sindroma, oba pa sta tesno povezana s sistemskim vnetjem ter oksidativnim stresom (18).

Tudi določeni makrohranili in mikro-nutrienti vplivajo na tveganje za razvoj BHP in SSS. Sprva so mislili, da so za to krivi mleko in mlečni izdelki, a se je kasneje izkazalo, da to ne drži (19, 20). Med drugimi ima sadje potrjeno varovalno vlogo pri preprečevanju BHP (19). Pri azijskem prebivalstvu in pri vegetarijancih je pogostost BHP manjša, kar pripisujejo načinu prehranjevanja z malo maščobami in veliko vlakninami (21).

PATOGENEZA BENIGNE HIPERPLAZIJE PROSTATE

Posebnost človeške prostate je kapsula, ki igra pomembno vlogo pri razvoju SSS. Prav ta naj bi bila vzrok, da se zaradi tkivne razširitve poveča tlak v sečnici, kar vodi v povečan upor v sečnici. K temu botruje tudi posebna anatomska sestava prostate in ne samo povečanje prostate. Tezo potrjuje tudi dejstvo, da kljub nespremenjeni prostornini prostate transuretralna incizija bistveno izboljša obstrukcijo iztoka.

Pomemben del prostate je sestavljen iz gladkih mišičnih vlaken, katerih vloga je iztis prostatične tekočine iz vodov v sečnico. Kontraktilna lastnost tega tkiva naj bi bila podobna tistemu, ki sestavlja ostale gladkomišične organe (22, 23).

Tako aktivne kot pasivne sile imajo v prostatičnem tkivu pomembno vlogo pri patofiziologiji BHP. Adrenergični živčni sistem regulira aktivni gladkomišični tonus, medtem ko dejavniki, ki uravnavajo pasivni tonus prostate, niso povsem pojasnjeni. Najpogostejši podtip adrenergičnih

receptorjev v prostatičnem tkivu je α_{1A} , ki posreduje aktivno napetost gladkih mišic prostate (24, 25). Stimulacija adrenergičnih receptorjev povzroči krčenje gladkih mišic v sečnici in posledično dinamično povečanje upora v prostatičnem delu sečnice, kar lahko otežuje izločanje seča in povzroča t. i. obstrukcijske simptome iztoka seča. Ta proces imenujemo dinamična komponenta zapore spodnjih sečil.

Predhodne raziskave so pokazale, da je gostota stromalnih adrenergičnih receptorjev α_{1A} povečana v BHP-tkivu (26, 27). Zaviranje adrenostimulacije z antagonistami adrenergičnih receptorjev α izniči učinek povečanega upora. Prekomerna aktivnost simpatičnega dela avtonomnega živčnega sistema (AŽS) lahko dodatno pripomore k razvoju SSS/BHP. Rezultati meritev aktivnosti AŽS s fiziološkimi testi in vrednosti kateholaminov v plazmi ter kateholaminskih metabolitov v urinu so pokazali, da je povečan tonus simpatičnega živčevja v sorazmerju s stopnjo simptomov in ostalimi BHP-meritvami α_{1A} (28, 29).

Histopatološko pride pri BHP do povečanega števila epitelnih in vezivnih (stromalnih) celic v periuretralnem področju prostate (30). Hiperplazija se najprej razvije v periuretralni prehodni coni prostate (31). Z leti se namreč ravnotežje med celično proliferacijo in apoptozo poruši, posledica pa je celična akumulacija z nastajanjem in rastjo celic, ki prevladuje nad propadom (30). Novonastalo tkivo pritiska na sečnico in jo oži. Poleg prej opisane dinamične je torej ključna tudi mehanična komponenta zapore.

BHP le redko povzroči smrt, namesto tega se pogosteje razvijejo težave ob kompresiji sečnice. Povečan upor proti pretoku urina vodi v obstrukcijo iztoka urina iz mehurja (angl. *bladder outlet obstruction*, BOO), kar lahko spremeni delovanje mehurja v stanje prekomerne aktivnosti ali zmanjšane krčljivosti detruzorja (30).

Čeprav stopnja simptomov ni neposredno povezana z velikostjo prostate, imajo bol-

niki z večjo prostato večje tveganje za razvoj SSS. Povečana prostata je povezana z zvišano verjetnostjo za nastanek akutne retence urina, potrebe po kirurškem posegu v prihodnosti in kliničnim poslabšanjem BHP (32). Za zdaj ni zadostnih dokazov, ki bi potrdili, da imajo moški s SSS zaradi BHP večje tveganje za razvoj raka prostate (33).

Moški spolni hormoni

Androgeni spolni hormoni sicer ne povzročajo BHP, kljub temu pa je prisotnost testikularnih androgenov nujna za povečanje in razvoj prostate med genezo, puberteto in staranjem (34). Da pride do BHP, mora biti v prostati nujno prisoten tudi encim testosteron-5- α reduktaza, ki ga izločajo Leydigove celice. Njegova funkcija je kataliza pretvorbe testosterona v dihidrotestosteron (35).

Pri preiskovancih, ki so bili kastrirani pred puberteto ali pa imajo zaradi genetske bolezni težave z delovanjem ali produkcijo androgenov, ne pride do BHP (36). Jasne povezanosti med vrednostmi krožečih androgenov v plazmi in velikostjo prostate pri starajočih se moških oz. pri moških z BHP, ki so bili vključeni v klinično raziskavo, niso našli (37).

Rastni dejavniki

Rastni dejavniki so majhne peptidne molekule, ki stimulirajo, v nekaterih primerih pa tudi inhibirajo, delitev celic in njihovo rast ter diferenciacijo (38). Interakcije med rastnimi dejavniki in steroidnimi hormoni spremenijo ravnotežje med proliferacijo in odmiranjem celic v prid povečanja števila celic. Za bazični in kisli fibroblastni rastni dejavnik (angl. *fibroblast growth factor* 7, FGF-7), transformirajoči rastni dejavnik β (angl. *transforming growth factor* β , TGF- β) in epidermalne rastne dejavnike je dokazano, da spodbujajo hiperplazijo prostate (39).

Vnetje prostate

Vnetje prostate je pogosta bolezen prostate pri odraslih moških in je povezana z raz-

vojem in napredovanjem BHP. Avtopsija moških z BHP je pokazala, da je 44–73 % preiskovancev imelo prostatitis (40). Kot smo že omenili, je vnetje lahko povezano z metaboličnim sindromom in debelostjo.

V vnetnem stanju stromalne celice aktivirajo produkcijo proinflammatoryh citokinov in kemokinov (41). Povezava med vnetjem in BHP je bila prvič opisana v 90. letih, kjer so ugotavljali intenzivno infiltracijo aktiviranih limfocitov T v tkivu z BHP. Za limfocite T je znano, da izločajo več različnih rastnih dejavnikov, ki bi lahko pospeševali stromalno in glandularno hiperplazijo prostate (42). Glavni krivci za ta proces pri BHP naj bi bili interleukini, saj so v tkivu prostate dokazali povišane ravni interleukinov 2 (IL-2), IL-4, IL-7, IL-17, interferona γ (IFN- γ) in njihovih receptorjev (43–45).

Kronično vnetje pri BHP naj bi bilo povezano z lokalno povečano aktivnostjo encima ciklooksigenaze 2 v glandularnem epiteliju, kar naj bi stimuliralo sintezo proinflammatoryh prostaglandinov, ki povzročajo proliferacijo prostatičnih celic (41, 46).

V večini vzorcev bolnikov, pri katerih je bil opravljen kirurški poseg zaradi BHP, so našli vnetne infiltrate. Označevalci za limfocite T so bili pozitivni pri 81 %, za limfocite B pri 52 %, prisotnost makrofagov so potrdili v 82 % vzorcev (47).

FARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE

Terapevtske možnosti pri BHP so nadzorovano opazovanje, kirurške metode ter zdravila rastlinskega in sintetskega izvora.

Glavno merilo pri izbiri zdravljenja je intenzivnost oz. resnost bolnikovih simptomov. Najpogosteje se za oceno simptomov uporabi vprašalnik IPSS, vendar ugotovljene vrednosti ne smejo biti glavno merilo pri izbiri metode zdravljenja. Ključno je namreč, da bolnika povprašamo po simptomih in ocenimo, v kolikšni meri vplivajo na njegovo življenje.

Trenutno velja, da v primeru blagih simptomov (IPSS 0–7) zdravljenje ni potre-

bno, dogajanje zgolj nadzorovano opazujemo. Če so simptomi srednje hudi (IPSS 8–19), potem predpišemo antagonist adrenergičnih receptorjev α_1 ali kombinacijo zdravil z zaviralci testosteron-5- α reduktaze. Če so simptomi hudi (IPSS 8–19), zdravimo farmakološko ali pa je indiciran kirurški poseg (48).

Zgolj histološka najdba stromoglandularne hiperplazije sama po sebi ni indikacija za zdravljenje, razen če so prisotni tudi moteči simptomi. Zdravljenje se prilagaja glede na to, ali ima bolnik SSS s povečano prostato ali brez ter ali je prisotna obstrukcija iztoka mehurja (30).

Bolniki s SSS imajo navadno kombinacijo simptomov iz različnih skupin SSS. Cilj terapije je izboljšanje simptomov, znižanje tveganja napredovanja in izboljšanje kakovosti življenja (49, 50).

Antagonisti adrenergičnih receptorjev α_1

Antagonisti adrenergičnih receptorjev α_1 so še vedno zdravila prve izbire. So hitro delujoča in najpogostejša izbira pri zdravljenju zmernih in hudih primerov SSS/BHP (51).

Zavora adrenergičnih receptorjev α_1 , ki jih najdemo tudi v vratu mehurja, povzroči sprostitvev gladkih mišic in posledično izboljšanje pretoka urina. S staranjem se gladko mišičje v prostati slabše sprošča ob začetku uriniranja. Antagonisti adrenergičnih receptorjev α_1 sprostijo gladko mišičje prostate med mikcijo in tako izboljšajo simptome (52).

Med antagonist adrenergičnih receptorjev α_1 uvrščamo oksazosin, terazosin, tamsulozin, alfuzosin, in silodozin. Vsi so primerni za zdravljenje bolnikov s SSS/BHP in za zdaj ni dokazov, da bi bil kateri izmed njih učinkovitejši kot drugi. Bolniki se sicer različno odzivajo na različne predstavnike antagonistov adrenergičnih receptorjev α_1 , zato je ob slabšem odzivu na enega predstavnika te farmakodinamske skupine vredno poskusiti z drugim (35).

V človeških tkivih se nahajajo naslednji podtipi adrenergičnih receptorjev α_1 : A, B in D. Večja afiniteta za vezavo na podtip α_{1A} je pomembna, ker imajo ta zdravila manjši učinek na srčno-žilni sistem. Neselektivni antagonisti adrenergičnih receptorjev α_1 povzročajo več neželenih učinkov, najpogosteje hipotenzijo (53, 54). Tamsulozin ima večjo afiniteto do vezave na podtip α_{1A} in α_{1D} kot na podtip α_{1B} , ni pa selektiven med α_{1A} in α_{1D} (55). Silodozin se 162-krat boljše veže na podtip α_{1A} kot na α_{1B} in približno 55-krat bolj na α_{1A} kot na α_{1D} (56, 57). Posredno preko učinka kinazolina antagonisti adrenergičnih receptorjev α_1 povečajo tudi apoptozo gladkih mišičnih celic v prostati.

Izboljšanje simptomov je opazno že v treh do štirih dneh od pričetka terapije, učinkujejo pa več kot 12 mesecev (51). Izboljšanje simptomov je dokazano s povečanim največjim pretokom seča, povečano kapaciteto mehurja in zmanjšanjem prekomerne aktivnosti detruzorja (58, 59).

Glavni stranski učinek je retrogradna ejakulacija (RE), ki se redkeje pojavlja pri silodozinu kot pri tamsulozinu (60, 61). Med drugimi so stranski učinki tudi možno znižanje krvnega tlaka, ki je najredkeje viden pri silodozinu ter nekoliko pogostejše pri doksazosinu in terazosinu. Slednja zato raje predpišemo pred spanjem, hkrati pa dozo primerno postopoma prilagajamo glede na učinkovitost in pojavljanje neželenih učinkov (35). Še eden izmed pomembnih neželenih učinkov je možnost razvoja sindroma ohlapne šarenice, na kar je treba biti pozoren v primeru operacije sive mreže (62). Kot rezultat dilatacije majhnih žil v nosni sluznici navajajo tudi zamašen nos, kar se zgodi pri približno 3 % bolnikov, ki uporabljajo antagoniste adrenergičnih receptorjev α_1 (63).

Zaviralci testosteron-5- α reduktaze

Moškim s prostornino prostate nad 40 cm³ in pridruženimi SSS priporočamo zaviral-

ce encima testosteron-5- α reduktaze (angl. *5- α -reductase inhibitors*, 5ARI). Pri bolnikih z majhnimi prostatami ta zdravila ne bodo izboljšala simptomov SSS, kljub temu da bodo še vedno zavirala rast prostate (64).

Tarča za delovanje teh zdravil je encim testosteron-5- α reduktaza, ki katalizira pretvorbo testosterona v dihidrotestosteron v prostati, kar posledično zmanjša žlezo. Predstavnik te skupine zdravil sta dutasterid in finasterid, ki zavirata različni izomeri encima. Medtem ko dutasterid blokira podtipa encima 1 in 2, finasterid učinkuje bolj selektivno in zavira le tip 2 testosteron-5- α reduktaze. Kljub nekoliko različnim prijemališčema delovanja ni opazne klinične razlike med njunim delovanjem (64).

Klinično opazni učinki zaviralcev testosteron-5- α reduktaze se pojavijo s časovnim zamikom štirih do šestih tednov, za nastop največjega učinka pa je treba zdravilo neprekinjeno uživati vsaj tri do šest mesecev, zato je zdravilo primerno le za dolgotrajno uporabo (51).

Od neželenih učinkov manjši delež bolnikov (2,2 %) navaja ginekomastijo ter povečano občutljivost in občutek napetosti v prsih, hkrati pa je občasno zmanjšana tudi produkcija semena zaradi zmanjšanja prostate. Navedeni neželeni učinki so se pogosteje pojavili pri uporabi dutasterida kot finasterida (65).

Zaviralci fosfodiesteraze tipa 5

Po trenutnih uroloških smernicah se v medikamentozno zdravljenje vključujejo tudi zaviralci fosfodiesteraze tipa 5 (angl. *phosphodiesterase type 5*, PDE5), ki se predvsem predpisujejo za zdravljenje erektilne disfunkcije.

Pot dušikovega oksida (NO) in cikličnega GMP (cGMP) predstavlja dodatno prijemališče za farmakološko zdravljenje BHP. NO in cGMP uravnava tudi krčljivost gladke mišice vratu mehurja, sečnice in prostate. Encim PDE5 hidrolizira cGMP. Ciklični nukleotid posredno sprošča gladko mišič-

je, ker znižuje koncentracijo znotrajceličnega kalcija (66). Če zavremo delovanje PDE5 z inhibitorji, se poveča znotrajcelična koncentracija in zaradi tega se podaljša delovanje cGMP. Hkrati se zaradi vazodilatacije poveča tudi perfuzija tkiv, nadzira se aktivnost AŽS. V prostati se zmanjša vnetje, kar vodi v izboljšanje simptomov mikcije (67).

V kliničnih poskusih so primerjali tadalafil in tasulozin pri bolnikih z zmernimi do hudimi SSS/BHP. Obe zdravili sta izboljšali simptome SSS, a v skladu s pričakovanji je le tadalafil izboljšal spolno funkcijo pri moških s pridruženo erektilno disfunkcijo. Ob jemanju inhibitorjev PDE5 se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki: glavobol, bolečine v hrbtu, omotičnost in dispepsija. Teh zdravil ne smemo predpisovati bolnikom s koronarno boleznijo ali možgansko kapjo zaradi dodatne vazodilatacije žilja (67).

Antagonisti muskarinskih receptorjev

Pri moških, pri katerih prevladujejo predvsem simptomi motnje shranjevanja seča, lahko uporabimo antagonist muskarinskih receptorjev (AMR).

S slabšanjem BOO postane mehur nestabilen, kar lahko vodi v simptome urgence in pogostosti. Muskarinski receptorji so vključeni v uravnavanje krčljivosti detruzorja, zato se zaviranje sproščanja acetilholina iz parasimpatičnih živčnih končičev kaže v zmanjšani krčljivosti detruzorja, kar lahko povzroči retenco urina pri bolnikih z večjim postmikcijskim zaostankom. Hkrati se tudi zmanjša tonus gladkega mišičja, zato jih uporabljamo predvsem pri bolnikih s simptomi zadrževanja – urgence, frekvenca in nokturije (35).

Čeprav se na celičnih membranah človeškega detruzorja izraža vseh pet podtipov muskarinskih receptorjev, prednjačita predvsem podtipa M_2 in M_3 muskarinskih receptorjev, in sicer v razmerju 3:1 (68, 69).

Krčenje detruzorja primarno nadzira podtip M_3 muskarinskih receptorjev (70).

Zdravila iz te skupine so oksibutinin, tolterodin, darifenacin, fezoterodin, solifenacin in tropsijev klorid. Nekateri iz te skupine zdravil so neselektivni antagonisti, kot je oksibutinin, drugi pa selektivni antagonisti, kot sta solifenacin in tolterodin. Solifenacin je bolj selektiven za podtip receptorjev M_3 kot za M_2 (71).

Bolnikom, ki imajo slab odziv na AMR ali so v preteklosti imeli težave zaradi neželenih učinkov teh zdravil, lahko predpišemo agonist adrenergičnega receptorja β_3 – mirabegron. Z njim se poveča izločanje noradrenalina iz simpatičnih živcev, kar sprošča mišico detruzor. Posledično se izboljša polnjenje mehurja in olajšajo se simptomi urgence in frekvenca ter do neke mere tudi nokturija (72).

Najpogostejši stranski učinki antagonistov muskarinskih receptorjev so suha usta in oči, zaprtje in meglen vid. Lahko se pojavijo tudi neželeni učinki s strani osrednjega živčnega sistema, ker zdravilo dobro prehaja krvno-možgansko pregrado. Pri mirabegronu se občasno pojavlja zvišan krvni tlak, sicer pa je klasičnih neželenih učinkov AMR, kot sta suha usta in zaprtje, občutno manj (35).

Kombinacije zdravil

Kombinacije zdravil, ki sočasno delujejo na različna prijemališča, so se izkazale za zelo uspešne.

Antagonist adrenergičnih receptorjev α_1 in zaviralec testosteron-5- α reduktaze

Kombinacija dutasterida in tamsulozina je pokazala, da se ne izboljša zgolj trajanje izboljšanja simptomov odvajanja seča, ampak tudi precej zmanjšuje tveganje za napredovanje bolezni. Še posebej ob prvem pojavu akutne retence urina ali po kirurških posegih zaradi BHP je bilo tveganje za napredovanje bolezni manjše kot pri uporabi samega tasulozina. Poveča se tudi največji

pretok urina (73). Za to kombinacijo ni znanih kontraindikacij.

Raziskave primerjav monoterapije s tamsulozinom in kombinacije z dodanim dutasteridom so pokazale, da je kombinacija precej učinkovitejše upočasnila napredovanje BHP kot monoterapija (53, 65).

Antagonist adrenergičnih receptorjev α_1 in zaviralci fosfodiesteraze tipa 5

Kombinacija tamsulozina in tadalafila je omogočila precejšnje izboljšanje IPSS, kapacitete mehurja in simptomov odvajanja seča v primerjavi s samim tamsulozinom (74). Uporaba te kombinacije je pokazala izboljšanje IPSS, največjega pretoka urina in erektilnih funkcijskih testov v primerjavi s samimi antagonisti adrenergičnih receptorjev α_1 (75).

Antagonist adrenergičnih receptorjev α_1 in antagonist muskarinskih receptorjev

Dokazano je kombinacija antagonistov adrenergičnih receptorjev α_1 z antagonistom muskarinskih receptorjev uspešneje izboljšala simptome zadrževanja seča v primerjavi z monoterapijo (76).

Fitoterapija

Izvlečki zdravilnih rastlin so narejeni iz korenin, semen, peloda in sadežev. Težave, ki nastopijo, ko govorimo o fitoterapiji, so predvsem potreba po standardizaciji teh snovi, preslabo poznavanje mehanizmov delovanja in premalo izvedenih kliničnih

raziskav, da bi jim lahko poiskali mesto v trenutnih uroloških smernicah.

Najpogosteje se bolniki poslužujejo pripravkov iz žagoliste palme (lat. *Sabal serotulata*), a do danes še ni bilo dokazanih koristi v zdravljenju SSS/BHP. Mehanizem delovanja naj bi bila inhibicija obeh tipov izoencimov 5- α reduktaze (77, 37).

Redkeje se uporabljajo tudi *Pygenum africanum* (inhibitor proliferacije fibroblastov, ima protivnetno učinkovanje in je antagonist adrenergičnih receptorjev α_1), *Urtica dioica* (protivnetno, antiandrogeno in anti-proliferativno delovanje), *Cucurbita pepo* (protivnetno in antiandrogeno delovanje), *Hypoxis rooperi* in *Lolium sp.* (angl. *rye grass pollen*).

ZAKLJUČEK

BHP je najpogostejša bolezen prostate, ki lahko v nezdravljenem stanju zelo neugodno vpliva na kakovost življenja moških. Moški v razvitem svetu imajo 50 % možnosti, da bodo imeli v starosti težave z odvajanjem vode zaradi BHP. Prav zaradi tega je ta bolezen eden najpogostejših razlogov za obisk pri urologu, zaradi česar predstavlja pereč javnozdravstveni problem. Pomembno je, da moški po 50. letu starosti opravijo vsakoletni preventivni pregled prostate, s čimer se lahko napredovanje težav ob povečani prostati pravočasno upočasni, diferencialno diagnostično pa je seveda treba pomisliti tudi na raka prostate.

LITERATURA

1. Cózar-Olmo JM, Hernández-Fenández C, Miñana-López B, et al. Consensus on the clinical impact of the new scientific evidence available on benign prostatic hyperplasia. *Actas Urol Esp.* 2012; 36 (5): 265–75.
2. Fernández Pérez C, Moreno Sierra J, Cano Escudero S, et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms related with benign prostatic hyperplasia. Study of 1804 men aged 40 or older in Madrid. *Actas Urol Esp.* 2009; 33 (1): 43–51.
3. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, et al. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol.* 1984; 132 (3): 474–9.
4. Platz EA, Joshi CE, Mondul AM, et al. Incidence and progression of lower urinary tract symptoms in a large prospective cohort of United States men. *J Urol.* 2012; 188 (2): 496–501.
5. Lepor H. Pathophysiology of benign prostatic hyperplasia in the aging male population. *Rev Urol.* 2005; 7 (Suppl 4): S3–12.
6. Parsons JK. Benign prostatic hyperplasia and male lower urinary tract symptoms: epidemiology and risk factors. *Curr Bladder Dysfunct Rep.* 2010; 5 (4): 212–8.
7. Loeb S, Kettermann A, Carter HB, et al. Prostate volume changes over time: results from the baltimore longitudinal study of aging. *J Urol.* 2009; 182 (4): 1458–62.
8. Rhodes T, Girman CJ, Jacobsen SJ, et al. Longitudinal prostate growth rates during 5 years in randomly selected community men 40 to 79 years old. *J Urol.* 1999; 161 (4): 1174–9.
9. Qi J, Tian L, Chen Z, et al. Genetic variants in 2q31 and 5p15 are associated with aggressive benign prostatic hyperplasia in a Chinese population. *Prostate.* 2013; 73 (11): 1182–90.
10. Jiao Y, Wang L, Gu X, et al. L1ra3 is associated with benign prostatic hyperplasia risk in a Chinese population. *Int J Mol Sci.* 2013; 14 (5): 8832–40.
11. Sanda MG, Beaty TH, Stutzman RE, et al. Genetic susceptibility of benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 1994; 152 (1): 115–9.
12. Rohrmann S, Fallin MD, Page WF, et al. Concordance rates and modifiable risk factors for lower urinary tract symptoms in twins. *Epidemiology.* 2006; 17 (4): 419–27.
13. Ganpule AP, Desai MR, Desai MM, et al. Natural history of lower urinary tract symptoms: preliminary report from a community-based Indian study. *BJU Int.* 2004; 94 (3): 332–4.
14. Hammarsten J, Högstedt B, Holthuis N, et al. Components of the metabolic syndrome-risk factors for the development of benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 1998; 1 (3): 157–62.
15. Parsons JK, Carter HB, Partin AW, et al. Metabolic factors associated with benign prostatic hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91 (7): 2562–8.
16. Parsons JK, Sarma AV, McVary K, et al. Obesity and benign prostatic hyperplasia: clinical connections, emerging etiological paradigms and future directions. *J Urol.* 2013; 189 (1 Suppl): S102–6.
17. Kristal AR, Arnold KB, Schenk JM, et al. Race/ethnicity, obesity, health related behaviors and the risk of symptomatic benign prostatic hyperplasia: results from the prostate cancer prevention trial. *J Urol.* 2007; 177 (4): 1395–400.
18. De Nunzio C, Aronson W, Freedland SJ, et al. The correlation between metabolic syndrome and prostatic diseases. *Eur Urol.* 2012; 61 (3): 560–70.
19. Lagiou P, Wu J, Trichopoulou A, et al. Diet and benign prostatic hyperplasia: a study in Greece. *Urology.* 1999; 54 (2): 284–90.
20. Bravi F, Bosetti C, Dal Maso L, et al. Food groups and risk of benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2006; 67 (1): 73–9.
21. Denis L, Morton MS, Griffiths K. Diet and its preventive role in prostatic disease. *Eur Urol.* 1999; 35 (5–6): 377–87.
22. Shapiro E, Becich MJ, Hartanto V, et al. The relative proportion of stromal and epithelial hyperplasia is related to the development of symptomatic benign prostate hyperplasia. *J Urol.* 1992; 147 (5): 1293–7.
23. Shapiro E, Hartanto V, Lepor H. Quantifying the smooth muscle content of the prostate using double-immunoenzymatic staining and color assisted image analysis. *J Urol.* 1992; 147 (4): 1167–70.
24. Roehrborn CG, Schwinn DA. Alpha1-adrenergic receptors and their inhibitors in lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2004; 171 (3): 1029–35.
25. Lepor H, Tang R, Shapiro E. The alpha-adrenoceptor subtype mediating the tension of human prostatic smooth muscle. *Prostate.* 1993; 22 (4): 301–7.
26. Kobayashi S, Tang R, Shapiro E, et al. Characterization and localization of prostatic alpha 1 adrenoceptors using radioligand receptor binding on slide-mounted tissue section. *J Urol.* 1993; 150 (6): 2002–6.

27. Andersson KE. Alpha-adrenoceptors and benign prostatic hyperplasia: basic principles for treatment with alpha-adrenoceptor antagonists. *World J Urol.* 2002; 19 (6): 390–6.
28. McVary KT. Erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms secondary to BPH. *Eur Urol.* 2005; 47 (6): 838–45.
29. McVary KT, Razzaq A, Lee C, et al. Growth of the rat prostate gland is facilitated by the autonomic nervous system. *Biol Reprod.* 1994; 51 (1): 99–107.
30. Roehrborn CG. Pathology of benign prostatic hyperplasia. *Int J Impot Res.* 2008; 20 (Suppl 3): S11–8.
31. McNeal JE. Origin and evolution of benign prostatic enlargement. *Invest Urol.* 1978; 15 (4): 340–5.
32. Roehrborn CG, Barkin J, Sjami P, et al. Clinical outcomes after combined therapy with dutasteride plus tamsulosin or either monotherapy in men with benign prostatic hyperplasia (BPH) by baseline characteristics: 4-year results from the randomized, double-blind Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) trial. *BJU Int.* 2011; 107 (6): 946–54.
33. Young JM, Muscatello DJ, Ward JE. Are men with lower urinary tract symptoms at increased risk of prostate cancer? A systematic review and critique of the available evidence. *BJU Int.* 2000; 85 (9): 1037–48.
34. McConnell JD. Prostatic growth: new insights into hormonal regulation. *Br J Urol.* 1995; 76 (Suppl 1): 5–10.
35. Mobley D, Feibus A, Baum N. Benign prostatic hyperplasia and urinary symptoms: evaluation and treatment. *Postgrad Med.* 2015; 127 (3): 301–7.
36. Wilson JD, Roehrborn C. Long-term consequences of castration in men: lessons from the Skoptzy and the eunuchs of the Chinese and Ottoman courts. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84 (12): 4324–31.
37. Marberger M, Roehrborn CG, Marks LS, et al. Relationship among serum testosterone, sexual function, and response to treatment in men receiving dutasteride for benign prostatic hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91 (4): 1323–8.
38. Lee KL, Peehl DM. Molecular and cellular pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2004; 172 (5 Pt 1): 1784–91.
39. Lawson RK. Role of growth factors in benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 1997; 32 (Suppl 1): 22–7.
40. McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. *Am J Clin Pathol.* 1968; 49 (3): 347–57.
41. Chughtai B, Lee R, Te A, et al. Inflammation and benign prostatic hyperplasia: clinical implications. *Curr Urol Rep.* 2011; 12 (4): 274–7.
42. Theyer G, Kramer G, Assmann I, et al. Phenotypic characterization of infiltrating leukocytes in benign prostatic hyperplasia. *Lab Invest.* 1992; 66 (1): 96–107.
43. Kramer G, Mitteregger D, Marberger M. Is benign prostatic hyperplasia (BPH) an immune inflammatory disease? *Eur Urol.* 2007; 51 (5): 1202–16.
44. Kramer G, Steiner GE, Handisurya A, et al. Increased expression of lymphocyte-derived cytokines in benign hyperplastic prostate tissue, identification of the producing cell types, and effect of differentially expressed cytokines on stromal cell proliferation. *Prostate.* 2002; 52 (1): 43–58.
45. Steiner GE, Stix U, Handisurya A, et al. Cytokine expression pattern in benign prostatic hyperplasia infiltrating T cells and impact of lymphocytic infiltration on cytokine mRNA profile in prostatic tissue. *Lab Invest.* 2003; 83 (8): 1131–46.
46. Wang W, Bergh A, Damber JE. Chronic inflammation in benign prostate hyperplasia is associated with focal upregulation of cyclooxygenase-2, Bcl-2, and cell proliferation in the glandular epithelium. *Prostate.* 2004; 61 (1): 60–72.
47. Robert G, Descazeaud A, Nicolaiew N, et al. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: a 282 patients' immunohistochemical analysis. *Prostate.* 2009; 69 (16): 1774–80.
48. Carrero-López VM, Cózar-Olmo JM, Miñana-López B. Benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms. A review of current evidence. *Actas Urol Esp.* 2016; 40 (5): 288–94.
49. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol.* 2006; 50 (6): 1306–14.
50. Irwin DE, Milsom I, Kopp Z, et al. Prevalence, severity, and symptom bother of lower urinary tract symptoms among men in the EPIC study: impact of overactive bladder. *Eur Urol.* 2009; 56 (1): 14–20.
51. Gratzke C, Bachmann A, Descazeaud A, et al. EAU guidelines on the assessment of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur Urol.* 2015; 67 (6): 1099–109.
52. Caine M, Pfau A, Perlberg S. The use of alpha-adrenergic blockers in benign prostatic obstruction. *Br J Urol.* 1976; 48 (4): 255–63.

53. Barkin J. Benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: evidence and approaches for best case management. *Can J Urol.* 2011; 18 Suppl: 14–9.
54. Schwinn DA, Roehrborn CG. Alpha1-adrenoceptor subtypes and lower urinary tract symptoms. *Int J Urol.* 2008; 15 (3): 193–9.
55. Foglar R, Shibata K, Horie K, et al. Use of recombinant alpha 1-adrenoceptors to characterize subtype selectivity of drugs for the treatment of prostatic hypertrophy. *Eur J Pharmacol.* 1995; 288 (2): 201–7.
56. Kaplan SA. Side effects of alpha-blocker use: retrograde ejaculation. *Rev Urol.* 2009; 11 (Suppl 1): S14–8.
57. Kawabe K, Yoshida M, Homma Y. Silodosin, a new alpha1A-adrenoceptor-selective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: results of a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study in Japanese men. *BJU Int.* 2006; 98 (5): 1019–24.
58. Marks LS, Cittelman MC, Hill LA, et al. Rapid efficacy of the highly selective alpha1A-adrenoceptor antagonist silodosin in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: pooled results of 2 phase 3 studies. *J Urol.* 2009; 181 (6): 2634–40.
59. Yamanishi T, Mizuno T, Tatsumiya K, et al. Urodynamic effects of silodosin, a new alpha 1A-adrenoceptor selective antagonist, for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Neurourol Urodyn.* 2010; 29 (4): 558–62.
60. Michel MC. Alpha1-adrenoceptors and ejaculatory function. *Br J Pharmacol.* 2007; 152 (3): 289–90.
61. Nagai A, Hara R, Yokoyama T, et al. Ejaculatory dysfunction caused by the new alpha1-blocker silodosin: a preliminary study to analyze human ejaculation using color Doppler ultrasonography. *Int J Urol.* 2008; 15 (10): 915–8.
62. Handzel DM, Briesen S, Rausch S, et al. Cataract surgery in patients taking alpha-1 antagonists: know the risks, avoid the complications. *Dtsch Arztebl Int.* 2012; 109 (21): 379–84.
63. Lepor H. Role of alpha-adrenergic blockers in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Prostate Suppl.* 1990; 3: 75–84.
64. Nickel JC. Comparison of clinical trials with finasteride and dutasteride. *Rev Urol.* 2004; 6 (Suppl 9): S31–9.
65. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med.* 2003; 349 (25): 2387–98.
66. Giuliano F, Ückert S, Maggi M, et al. The mechanism of action of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2013; 63 (3): 506–16.
67. Oelke M, Giuliano F, Mirone V, et al. Monotherapy with tadalafil or tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an international, randomised, parallel, placebo-controlled clinical trial. *Eur Urol.* 2012; 61 (5): 917–25.
68. Wang P, Luthin GR, Ruggieri MR. Muscarinic acetylcholine receptor subtypes mediating urinary bladder contractility and coupling to GTP binding proteins. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995; 273 (2): 959–66.
69. Hegde SS, Eglen RM. Muscarinic receptor subtypes modulating smooth muscle contractility in the urinary bladder. *Life Sci.* 1999; 64 (6–7): 419–28.
70. Abrams P, Andersson KE, Buccafusco JJ, et al. Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder. *Br J Pharmacol.* 2006; 148 (5): 565–78.
71. Robinson D, Cardozo L. Solifenacin in the management of the overactive bladder syndrome. *Int J Clin Pract.* 2005; 59 (10): 1229–36.
72. Tyagi P, Tyagi V, Chancellor M. Mirabegron: a safety review. *Expert Opin Drug Saf.* 2011; 10 (2): 287–94.
73. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the combat study. *Eur Urol.* 2010; 57 (1): 123–31.
74. Regadas RP, Reges R, Cerqueira JB, et al. Urodynamic effects of the combination of tamsulosin and daily tadalafil in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Int Urol Nephrol.* 2013; 45 (1): 39–43.
75. Gacci M, Corona G, Salvi M, et al. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with alpha-blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2012; 61 (5): 994–1003.
76. Filson CP, Hollingsworth JM, Clemens JQ, et al. The efficacy and safety of combined therapy with alpha-blockers and anticholinergics for men with benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis. *J Urol.* 2013; 190 (6): 2153–60.
77. Wilt TJ, Ishani A, Stark G, et al. Saw palmetto extracts for treatment of benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *Jama.* 1998; 280 (18): 1604–9.