

# Benigna hiperplazija prostate

## Benign prostatic hyperplasia

Andrej Kmetec

**Povzetek:** Benigna hiperplazija prostate (BHP) je kronično napredujoča bolezen združena s težavami uriniranja. Dejavniki tveganja za napredovanje bolezni so predvsem starost, velikost prostate nad 30 ml, PSA nad 1,5 ng/ml in seštevek točk po mednarodnem vprašalniku IPSS. Sodelujejo še številni dodatni dejavniki kot je družinska obremenjenost in metabolni sindrom. Zdravljenje z zdravili je usmerjeno v izboljšanje kakovosti življenja, zvišanje pretoka seča, zmanjšanje težav z uriniranjem ter zmanjšanje velikosti prostate. Pri določeni skupini bolnikov je še vedno potrebno kirurško zdravljenje.

**Ključne besede:** benigna hiperplazija prostate, simptomi spodnjih sečil, dejavniki tveganja, zdravljenje.

**Abstract:** Benign prostatic hyperplasia (BPH) can be considered as chronic progressive disease going step in with lower urinary tract syndroms (LUTS). Patients at increased risk of progression can be identified based on specific risk factors such as age, prostate volume over 30 ml, PSA over 1,5 ng/ml and international prostate symptom score IPSS questionnaire. Other factors can be involved as family burden and methabolic syndrome. Drug treatment is oriented toward better quality of life, improvement in flow rate and down seizing prostate volume. There are stil clear indications for surgical treatment BPH.

**Key words:** benign prostatic hypertrophy, low urinary tract syptoms, risk factors, medical treatment.

## 1 Uvod

Benigna hiperplazija prostate (BHP) je bolezen, za katero je značilno makroskopsko povečanje žleze, histološko pa gre za postopno hiperplazijo stromalnih in žleznih celic prostate. Prekomerno razraščanje tkiva prostate povzroči zožitev in povečan upor v prostatični sečnici na mestu izhoda iz sečnega mehurja, zato je BHP navadno združena z simptomi spodnjih sečil (low urinary tract symptoms - LUTS). BHP je najpomembnejši, vendar ne edini vzrok znakov spodnjih sečil pri starejših moških. Danes si samo s povečanjem žleze ne moremo povsem razložiti vseh težav pri uriniranju, zato govorimo tudi o benigni prostatični obstrukciji in prekomerno aktivnem sečnem mehurju, ker je zdravljenje težav tako v povezavi z BHP kot LUTS lahko zelo različno (1).

BHP je kronična in napredujoča bolezen. Pri polovici moških po 50. letu že lahko histološko dokažemo BHP, z leti se odstotek še povečuje tako, da po 80. letu doseže že 90 %. Klinično se kažejo zmerni do hudi znaki LUTS le pri tretjini moških po 60. letu. Vendar po 70. letu ima že 45 % moških zmerne do hude težave z uriniranjem (2).

## 2 Morfološka in fiziološka opredelitev prostate

Prostata je sekundarni moški spolni organ, ki se razvije v pretinu, ki razdeli prvotni urogenitalni sinus na mehur in debelo črevo. V puberteti pod vplivom testosterona dozori in je velika okoli 20 g. Vse življenje je pod vplivom testosterona, ki se v njej s pomočjo encima 5 alfa reduktaze spremeni v aktivno obliko dihidrotestosteron. Njena naloga

je predvsem izločanje tekočine kot dodatek semenski za ohranitev vitalnosti in gibljivosti semenčic. Prispeva namreč do 30 % svojih izločkov k semenski tekočini. Delovanje ohrani večji del življenja, vendar pa glavno funkcijo opravi do 40. leta življenja, ko začne postopoma usihati njeno primarno delovanje kot sekundarnega spolnega organa.

Makroskopsko ločimo pri žlezi predvsem dva do tri režnje ali lobuse, vse pa obdaja ovojnica, ki je iz čvrstih vezivno-mišičnih vlaken.

Po McNealu pa jo razdelimo v štiri cone. Periferna cona ima 70 % žleznega tkiva in v njej se lahko razvije rak. Centralna cona ima 25 % žleznega tkiva, je piramidaste oblike, z bazo na mehurju in okoli sečnice, skozi vstopata ejakulatorna voda. Prehodna cona ima le 5 % žleznega tkiva, nahaja se predvsem okoli sečnice in s starostjo hiperplazira. V sprednjem vezivnomišičnem delu pa se gladke mišice prostate prepletajo z vlakni mišice mehurja - detruzorja (3). Celotno žlezo ovija ovojnica, ki pri hiperplaziji žleznega tkiva preprečuje širjenje v okolico, zato se pritisk prenaša na prostatični del sečnice in jo utesnjuje.

Poleg žleznega tkiva se v prostati gosto prepletajo številna gladka mišična vlakna, ki jih kasneje hiperplastično žlezno tkivo odriva. Ta vlakna so pod vplivom simpatičnih živcev in se ob njihovi aktivaciji skrčijo, kar lahko tudi povzroča motnjo v odtoku seča. Pravimo, da gre za dinamično motnjo v odtoku seča.

V prostati se nahaja vsaj 57 skupin beljakovin od katerih jih vsaj polovico ne najdemo v serumu. Glavne beljakovine so prostatična kisl fosfataza, prostatični specifični antigen in prostatični vezavni antigen.

Proteoliza je glavna funkcija prostatičnih izločkov, ki so bogati na peptidazah. Najbolj preiskovana peptidaza je prostatični specifični antigen (PSA), nekoč imenovana tudi seminin (4).

### 3 Znaki spodnjih sečil povezani z BHP

Kažejo se kot znaki motenj uriniranja in praznjenja mehurja ali kot smo jih nekdanje imenovali znaki draženja in zapore (5). Motnje uriniranja se kažejo kot upočasnjen in tanek curek, ki je razpršen, se prekinja ali pa se seč izloča le po kapljicah. Te težave so predvsem posledica zapore zaradi hiperplazije prostate ali pa skrčenja mišičnih vlaken v prostati in na vratu mehurja. Motnje uriniranja, kot so pogosto dnevno uriniranje, nočno uriniranje in nenaden pritisk na praznjenje mehurja, včasih tudi z nehotnim uhajanjem seča pa imajo lahko zelo različen vzrok. Pred leti smo bili mnenja, da so le posledica nestabilnega detruzorja (nenadzorovano krčenje) zaradi hipertrofije prostate, danes vemo, da so pomembni tudi drugi vzroki kot je aktivacija  $\alpha$  1- adrenoreceptorjev, ki so v detruzorju. Ti receptorji, ki so tudi v perifernih ganglijah lahko sprožijo izločanje acetilholina, kar pa sproži aktivacijo muskarinskih receptorjev v detruzorju (6). Ta spoznanja so pomembna, ker težave z uriniranjem ne povzročajo samo zapora zaradi povečane prostate, ampak tudi drugi dejavniki. Velikost prostate pogosto ni sorazmerna težavam, ki jih ima bolnik pri uriniranju. Zato uspešno zdravljenje bolnika s povečano prostato ne sme biti usmerjeno samo na prostato temveč tudi na druge vzroke, ki sodelujejo v patogenezi bolezni.

Težave z uriniranjem so v življenju moškega zelo pomembne saj vplivajo na vsakodnevne aktivnosti, povzročajo nespečnost, spolne motnje in poslabšajo kakovost življenja. (7).

Resnost težav ocenjujemo s pomočjo mednarodnega vprašalnika (international prostate symptom score –IPSS) za vrednotenje simptomov BHP. Na podlagi seštevka točk imajo bolniki 0-7 točk blage težave, 8-19 zmerne in 20-35 hude težave. Med seštevkom točk in velikostjo prostate ter zastajanjem urina pa obstaja le šibka povezava, zato so potrebne še dodatne diagnostične preiskave (8).

### 4 Značilnosti bolezni in dejavniki tveganja

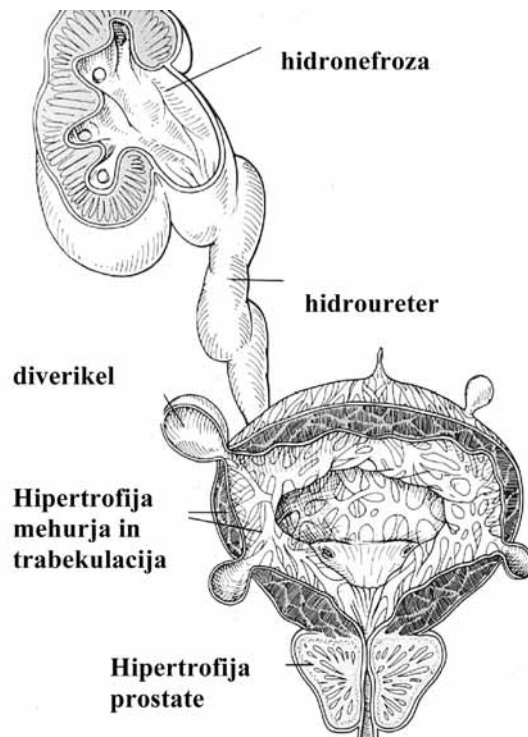
BHP, če je ne zdravimo, počasi napreduje in povzroča objektivne in subjektivne posledice. Ugotavljamo lahko, da se prostata povečuje, pride do kroničnega zastajanja seča v mehurju, ki se nepopolno izprazni, seč uhaja ali pride do akutne zapore seča ter v končni fazi tudi do ledvičnega popuščenja. Subjektivne težave se kažejo predvsem kot poslabšanje uriniranja in nepopolno in oteženo praznjenje mehurja (8).

Pričakujemo lahko, da se bodo pri 25 % - 30 % moških po 50. letu pojavili klinični znaki bolezni, zato je pomembno, da prepoznamo dejavnike tveganja za nastanek in razvoj bolezni. Najpomembnejši dejavniki so predvsem starost bolnika, vrednost PSA nad 1,5 ng/ml, velikost prostate nad 30 ml in zmerno izraženi simptomi spodnjih sečil (9,10). Pri vrednotenju PSA moramo biti pozorni zlasti na razmerje med prostim in celokupnim PSA, saj razmerje višje kot 25 % govori predvsem za benigno hiperplazijo prostate, nižje pa za maligno bolezen. Med dejavnike tveganja prištejemo lahko še debelost,

predvsem metabolični sindrom, sladkorno bolezen in zlasti družinsko obremenjenost z boleznimi prostate (10).

### 5 Napredovanje bolezni

Nezdravljena BHP in večanje prostornine žleze ne povzročajo vedno tudi poslabšanje simptomov po IPSS vprašalniku. Lahko pride do akutne zapore seča, ali pa bolezen tiho napreduje, povzročajo kroničen zastoj seča v mehurju, pritisk seča se prenaša še na zgornji del sečil in ledvico, kar povzroča poslabšano delovanje ledvic in postopno ledvično odpoved. V sečnem mehurju se razvija okužba, nastanejo sečni kamni in divertikli (11). (Slika 1).



Slika 1: Spremembe na sečilih zaradi nezdravljene BHP.

Predvsem so razne raziskave, kot je Olmsted County Study in Proscar Long-term Efficacy and Safety Study (PLESS) ter Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) pokazale, da je BHP napredujoča bolezen in da je z zdravljenjem možno izboljšati napoved izhoda in zapletov bolezni (12, 13).

### 6 Načini zdravljenja

Cilji zdravljenja BHP je izboljšati kakovost življenja, izboljšati pretok seča, zmanjšati možnosti za akutno zaporo seča in potrebo za kirurško zdravljenje. Zdravljenje je torej usmerjeno predvsem na izboljšanje simptomov spodnjih sečil in zmanjšanje velikosti prostate (14).

#### 6.1 Nadzorovano opazovanje

Nadzorovano opazovanje pomeni le reden nadzor bolnika, ki ima mejno velikost prostate in je ocena simptomov po IPSS manj kot 7 (10,

8). Tem bolnikom se ne poslabša kakovost življenja, niti jih ne ovirajo težave pri vsakdanjih aktivnostih, zato ne potrebujejo posebnega zdravljenja razen redne pregleda pri katerih bi odkrili morebitno napredovanje bolezni. Pogosto pa ravno ti bolniki segajo po alternativnih zdravilih in zdravilih rastlinskega izvora z namenom, da preprečijo poslabšanje težav.

## 6.2 Fitoterapija

Fitoterapija je zdravljenje z zdravili, prehranskimi dodatki oziroma izvlečki rastlinskega izvora. Na voljo je več tovrstnih preparatov kot so izvlečki palmete, južnoafriške zvezdaste trave, afriške buče, koprive, bučnih pešk ali pa kombinacije raznih izvlečkov. Preparati vsebujejo fitosterole, beta sitosterole, maščobne kisline in lektine. Nekatere študije so dokazale izboljšanje pretoka seča in zmanjšanje težav pri uriniranju, ni bilo pa vpliva na zmanjšanje velikosti prostate ali PSA. Zato Evropsko združenje za urologijo EAU v svojih Guidelines navaja, da je način delovanja pripravkov še nejasen, sicer jih načelno ne odlanja, vendar jih pa ne priporoča pri starejših moških, ki imajo zmerne težave spodnjih sečil po IPSS vprašalniku in BHP (15).

## 6.3 Farmakološko zdravljenje

Farmakološko zdravljenje je usmerjeno tako v zmanjšanje velikosti prostate kot v izboljšanje simptomov spodnjih sečil in izboljšanje pretoka seča, kar zmanjša možnost akutne zapore seča ali potrebo po kirurškem zdravljenju. Te možnosti dosežemo z dvema skupinama zdravil, bodisi posamezno ali v kombinaciji.

**Zaviralci  $\alpha 1$  adrenoreceptorjev** znižujejo tonus gladkih mišic prostate in izboljšajo pretok seča za 10 %-15 % že po 1-2 tednih. Na voljo so neselektivni zaviralci kot sta terazosin in doxazosin in selektivni  $\alpha 1_A$  tamsulosin (16). Študija MTOPS je pokazala, da alfa 1 zaviralci ne preprečujejo napredovanja bolezni in ne zmanjšujejo velikosti prostate. V daljšem časovnem obdobju ne preprečijo akutne zapore seča ali kirurškega posega (17). Vsi imajo zelo podobno učinkovitost, razlikujejo se predvsem po jakosti stranskih učinkov kot so: ortostatska hipotenzija, omotica, utrujenost, zamašen nos, retrogradna ejakulacija. Ta skupina zdravil je priporočljiva pri moških, ki imajo prostato velikosti manj kot 40 ml, PSA pod 2ng/ml, IPSS nad 8, torej zmerno motečimi znaki spodnjih sečil (18, 19, 8). (Tabela 1).

**Zaviralci 5  $\alpha$  reduktaze (5 ARI)** kot sta finasterid in dutasterid v prostati zavirata encim 5  $\alpha$  reduktazo, ki pretvori testosteron v dihidrotestosteron (DHT), ki pospešuje rast telesnih tkiv in tudi prostate. Obe učinkovini zmanjšata velikost prostate in dolgoročno zmanjšata možnost akutne zapore seča ali kirurškega posega. Finasterid zavira encim tipa II, dutasterid pa tip II in tip I, vendar se slednji nahaja izven prostate. Izkazalo se je, da dutasterid močneje in bolj dosledno zavira encim 5  $\alpha$  reduktazo, učinek na velikost prostate in pretok seča se pokaže že v 1 do 3 mesecih (20). Po 2 letih se velikost prostate zmanjša za 23,3

% in za 6,5 točk zmanjšajo simptomi uriniranja, pretok seča pa se izboljša za 0,6 ml/s (21). Vrednost PSA se v času zdravljenja s 5 ARI zniža za 53 % v dveh letih, kljub temu je PSA pomemben pokazatelj, ki ob podvojitvi vrednosti ostaja pokazatelj morebitne prisotnosti raka prostate. PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial) raziskava je celo pokazala, da oba 5 ARI znižata možnost pojave raka prostate za 23% - 25% (8). Stranski pojavi kot so motnje erekcije, manjši libido in blažja ginekomastija se pojavijo predvsem v prvih šestih mesecih zdravljenja (22). Evropsko združenje za urologijo priporoča zdravljenje pri velikosti prostate nad 40 ml in zmernimi do hudimi simptomi spodnjih sečil (EAU Guidelines 2010).

**Zdravljenje s kombinacijo zdravil (5 ARI in alfa zaviralci)** Prve raziskave s kombinacijo zaviralcev 5  $\alpha$  reduktaze in zaviralci  $\alpha 1$  receptorjev sicer niso pokazale po enem letu bistvenih prednosti. Šele MTOPS študija je pokazala, da po več letih kombinacija zdravil dodatno izboljša simptome in zmanjšanja možnost za napredovanje bolezni. Zadnja raziskava s kombinacijo dutasterida in tamsulosina je jasno pokazala, da je kombinacija učinkovitejša kot posamezno zdravilo (23). Relativno tveganje za akutno zaporo seča se zmanjša za 67,6 %, in za operativni poseg za 70,6 % (24). Zdravila so se navadno uživala ločeno, vendar pa je v zadnjem času na razpolago že kombinacija v stalni sestavi obeh zdravil, ki omogoča večjo pripravljenost za zdravljenje kot posamezno zdravilo.

**Antimuskarinska zdravila** imajo svoje mesto pri zdravljenju bolnikov s težavami spodnjih sečil zaradi BHP in znaki prekomerno aktivnega sečnega mehurja (PASM). V študiji (25) je dokazano, da edino kombinacija antimuskarinskega zdravila in alfa zaviralcev zmanjša pogostnost in zapovedovalno uriniranje. Do zapore seča je prišlo le pri 0,9 % bolnikov v skupini na kombiniranem zdravljenju v primerjavi z 1,3 % v skupini s placebom. Kombinacija zdravil je učinkovita, vendar so tudi bolj izraziti stranski učinki (26).

## 7 Je kirurško zdravljenje še potrebno?

Kljub temu, da so danes številna zdravila za zdravljenje BHP in spremljajočih težav, pa se odločimo za kirurško zdravljenje kadar zdravila niso učinkovita, jih bolnik ne prenaša, ko ima bolnik večjo količino zastalega seča v mehurju z nastankom kamnov in okužbami ali pride do akutne zapore seča (8).

Med kirurškimi posegi se najpogosteje izvaja transuretralna resekcija prostate (TURP), ki ima kljub temu, da se izvaja že desetletja v 9,5 % - 24,9 % možne zaplete kot so krvavitve, zapora seča zaradi strdkov, TUR sindrom, okužbe in druge motnje uriniranja. Odstotek možnih zapletov je v veliki meri odvisen od izurjenosti operaterja in velikostjo prostate. V kasnejšem obdobju se lahko pojavijo še težave z uriniranjem v 13%, retrogradna ejakulacija v 58%, impotenca v 15% in

Tabela 1: Delovanje zaviralcev  $\alpha 1$  receptorjev.

	Indikacije	Dobre strani	Slabe strani	Ne delujejo
Zaviralci $\alpha 1$ receptorjev	V < 30-40ml, PSA < 2ng/ml LUTS zmerni	zboljša kvaliteto življenja hitro izboljša pretok seča	omotica, ortostatska hipotenzija, zamašen nos, retrogradna ejakulacija	ne preprečujejo akutne zapore, ne zmanjšajo velikost prostate

inkontinenca v 2%. V 5 %- 10 % je potrebna ponovna operacija prostate (27, 28). Z uvedbo zdravil se je število operacij prostate, zlasti endoskopskih (TUR) v zadnjem desetletju precej zmanjšalo, vendar pa opazamo, da v zadnjem času ostaja število stalno in nespremenjeno, saj so priporočila za operacijo jasneje določene (18,19).

### 8 Zaključek

V zadnjem desetletju se je zelo razvilo in je uspešno medikamentno zdravljenje benigne hiperplazije prostate in težav v zvezi z uriniranjem zlasti s kombinacijo raznih zdravil. Zdravljenje je varno in učinkovito tudi pri dolgotrajni uporabi zdravil z malo stranskimi učinki. Kljub temu ima kirurško zdravljenje na določeni stopnji razvoja bolezni in pri določeni skupini bolnikov še vedno pomembno mesto.

### 9 Literatura

1. De la Rosette JJ. Facing the challenges of benign prostatic hyperplasia. *Current opinion in Urology* 2008; 18: 9-10.
2. Chute CG, Panser LA, Girman CJ, et al. The prevalence of prostatism: a population based survey of urinary symptoms. *J Urol* 1993; 150:85-9.
3. McNeal, J. E. (1981), The zonal anatomy of the prostate. *The Prostate*, 2: 35-49.
4. Dixon JS, Chow PH & Gosling JA Anatomy and function of the prostate gland. In: Nickel JC (ed) *Textbook of prostatitis*. Isis Medical Media Ltd, Oxford 1999; 39-46
5. Abrams P, Cardozo L, Fall M et al. The standartisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standartisation Committee of the International Continence society. *Neurol Urodyn* 2002; 21:167-78.
6. Anderson KE. Storage and voiding symptoms: pathophysiological aspects. *Urology* 2003; 62 (suppl2): 3-10.
7. Coyne KS, Kaplan SA, Chapple CR, et al. Risk factors and comorbid conditions associated with lower urinary tract symptoms: LUTS. *BJU Int* 2009;103(Suppl 3):24-32.
8. Oblak C (ed). Smernice za diagnostiko, spremljanje in zdravljenje moških z benigno hiperplazijo prostate. *Združenje urologov Slovenije* 2010.
9. Madersbacher S, Alivizatos G, Nordling J, Sanz S, Emberton M, de la Rosette J EAU 2004 Guidelines on Assessment, Therapy and Follow-Up of Men with Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Obstruction (BPH Guidelines) *Europ Urol*, 46,( 5): 547-54.
10. De la Rosette et al. EAU Guidelines on BPH 2009.
11. Nickel JC. Benign prostatic hyperplasia: Case scenarios. *Rev.Urol* 2003, (Suppl 5):48-9.
12. Roberts RO, Jacobsen SJ, Jacobsen DJ, Rhode T, Girman CJ, Lieber MM. Longitudinal changes in peak urinary flow rates in a community-based cohort. *J Urol* 2000; 163: 107 – 13.
13. M. Emberton. The hallmarks of BPH progression and risk factors. *Eur Urol Suppl* 2 (8) 2003 2 – 7.
14. John M. Fitzpatrick MJ, Artibani W. Therapeutic strategies for managing BPH progression. *Europ Urol* 2006; 5 (20): 989-24.
15. Madersbacher S, Berger I, Ponholzer A, Marszalek M. Plant extracts: sense or nonsense? *Curr Op in Urol* 2008 18:16-20.
16. 3. Djavan B, Marberger M. A meta-analysis on the efficacy and tolerability of alpha-1 adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 1990;36:1-12.
17. McConnell JD *et al*. The longterm effect of doxazosin, finasterid and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia *N Engl J Med* 2003; 349: 2387-98.
18. Kmetec A., Štrus B. Medikamentno ali kirurško zdravljenje benigne hiperplazije prostate. In Tonin M. et al. *Zbornik predavanj XLIII podiplomskega tečaja kirurgije*; Slovensko zdravniško društvo, Združenje kirurgov Slovenije, 2008, Ljubljana: 154-60.
19. Dull P, Reagan RW, Bahnon RR. Managing benign prostatic hyperplasia. *Am Fam Physician* 2002;66:77-84.
20. Clark RV, Hermann DJ, Cunningham GV, Wilson TH, Morril BB, Hobbs S. Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5 $\alpha$ -reductase inhibitor. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2179 – 84.
21. Debruyne F, J. Barkin J, van Erps P, et al. Efficacy and safety of long-term treatment with the dual 5 $\alpha$ -reductase inhibitor dutasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2004;46: 488 – 94.
22. Roehrborn CG, McNicholas T. The management of prostatic obstruction: how to determine the best options?. *Eur Urol (Suppl 2)*; 2003 8: 13 – 9.
23. Barkin J, Roehrborn CG, Siami, et al ComBat Study group: Effect of dutasteride, tamsulosin and the combination on patient-reported quality of life and treatment satisfaction in men with moderate-to-severe benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2009;103:919-26.
24. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al. The influence of baseline parameters on changes in international prostate symptom score with dutasteride, tamsulosin, and combination therapy among men with symptomatic benign prostatic hyperplasia and an enlarged prostate: 2-year data from the CombAT study. *Eur Urol* 2009;55:461- 3.
25. Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, Carlsson M, Bavendam T, Guan Z. Tolerodine and tamsulosine for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 2319-28.
26. Chapple C. Antimuscarinics in men with lower urinary tract symptoms suggestive of bladder outlet obstruction due to benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol* 2010;20: 43-8.
27. Borboroglu PG, Kane CJ, Ward JF, Roberts JL, Sands JP. Immediate and