

A hólyagnyaki obstrukció okozta alsó húgyúti panaszok gyógyszeres kezelése

Kockázati tényezők és mellékhatások

Karsza Attila

A prostata jóindulatú megnagyobbodásával összefüggésbe hozható alsó húgyúti panaszok miatt szenvedő beteg elsődleges elvárása, hogy a számára felajánlott gyógykezelési forma gyors és hatékony legyen, s minél kevesebb mellékhatással járjon. Az α_1 -adrenoreceptor-blokkolók jelenleg forgalomban lévő minden típusa – alfuzosin, doxazosin, tamsulosin, terazosin – megfelel ezeknek a követelményeknek: 30–45%-kal csökkenti a szubjektív panaszokat, és a maximális áramlási ráta (flow rate) is 15–20%-kal emelkedik. Az életkor várható hosszabbodásával egyre inkább előtérbe kerül a gyógyszeres kezelés hosszú távú eredményességének kérdése, a kezelés folyamán fellépő, az életminőséget kedvezőtlenül befolyásoló szövődmények kivédésének lehetősége.

Az időskorú férfiak a prostatanagyobbodáson kívül számos kísérő betegség miatt is szedhetnek gyógyszereket. Emiatt is megkülönböztetett figyelemmel kell kísérni a prostatahyperplasiával összefüggő alsó húgyúti panaszok kezelésénél a gyógyszerek kísérő betegségekre gyakorolt hatását, s a kölcsönhatásokat a társbetegségek miatt alkalmazott terápiával. A szerző az irodalmi tapasztalatok alapján a fentiekkel összefüggő alábbi kérdésköröket tekinti át: az α_1 -adrenoreceptor-blokkolók hatásmechanizmusa; a kezelés hosszú távú eredményessége; a betegség progressziója és annak kivédési lehetőségei; a kezelés mellékhatásai; a kísérő betegségek gyógykezelésének interakciói.

**α_1 -adrenoreceptor-bénítók,
benignus prostatahyperplasia,
erectilis diszfunkció, alsó húgyúti panaszok**

MEDICAL TREATMENT OF LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS DUE TO BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA – RISK FACTORS AND SIDE-EFFECTS

The main expectation of a patient having lower urinary tract symptoms of benign prostatic hyperplasia is that the medical treatment offered to him should be fast, effective and bear only a few complications.

All the four types of α_1 AR inhibitors on the market at present meet these expectations. They all decrease subjective complaints by 30–45% and at the same time the maximal flow rate increases by 15–20%.

As age is expected to lengthen the long term efficiency of medical treatment and avoiding the complications become more and more important. The aging male patient may have different illnesses beside prostatic hyperplasia and may have to take different medicaments. For this reason, when deciding on the treatment of lower urinary tract symptoms special care should be taken to the influence and the counter effect of the drugs. Based on literature data this publication aims to answer the following questions: the pathomechanism of α_1 AR inhibitors, long term results; progression of the disease and/or its avoidance; side effects of the treatment and interactions of treating concomitant illnesses.

**α_1 AR antagonists,
benign prostatic hyperplasia,
erectil disfunction, lower urinary tract symptoms**

dr. Karsza Attila (levelezési cím/correspondence): Országos Gyógyintézeti Központ, Andrológiai és Urológia Osztály/National Health Centre, Andrological and Urological Department; H-1135 Budapest, Szabolcs u. 33–35. E-mail: ekarsza@axelero.hu

Érkezett: 2005. szeptember 26. Elfogadva: 2005. október 18.

A benignus prostatahyperplasia (BPH) hisztopatológiai diagnózis. Mintegy 8%-ban már a 30–40 év közötti férfi populációban is kimutatható; a boncolási statisztikák szerint 51–60 éves kor között 50%-ban, 61–70 év között 70%-ban, 81–90 év között 90%-ban van jelen. Az idősödő férfiaknál az életkorral párhuzamosan fellépő alsó húgyúti panaszok – az irodalomban gyakran angol nyelven elfogadott lower urinary tract symptoms (LUTS) – gyakorisága és a prostatanagyobbodás között évtizedeken keresztül ok-okozati összefüggést tételeztek föl. Az utóbbi két évtized tudományos kutatásai és a klinikai tapasztalatok alapján ma már tudjuk, hogy az alsó húgyúti panaszok hátterében a prostatanagyobbodáson kívül számos más ok is állhat. Az etiológiában endokrin, neurológiai, cardiovascularis tényezők és anyagcserezavarok is szerepet játszanak. Továbbmenve, még a prostata által okozott obstrukcióval összefüggésbe hozható alsó húgyúti tünetek (LUTS/BPH) mértéke sem áll egyenes arányban a dülmirigy tömegével.

Tünetek

A prostata által okozott obstrukcióval összefüggésbe hozható alsó húgyúti tünetek két csoportba oszthatók: ürítéssel és tárolással kapcsolatos panaszokra.

Az *ürítési* panaszok – nehezített, gyenge sugarú, szakaszos vizelet – a prostata mirigyállományának megnagyobbodásával járó mechanikus tényezővel és a stroma, a simaizom-állomány adrenerg receptorainak (α_1 -AR) izgalmi állapota miatti tónusfokozódásával magyarázhatók. A mindennapi gyakorlatban ezek mértékét az úgynevezett vizeletáramlás-mérési (uro-flowmetriás) vizsgálattal objektívizálhatjuk; meghatározó paraméter a maximális áramlási érték, rövidítése: Q_{max} .

A *tárolási* tünetek: gyakori, sürgető vizelési ingerek, vizelettartási nehézségek; ezekért a tünetekért elsősorban a hólyagizomzatnak az obstrukció következtében – vagy más okok miatti – átalakulása, továbbá az itt is jelen lévő adrenoreceptorok különböző szubtípusainak (α_{1A} , α_{1D}) fokozott izgalmi állapota tehető felelőssé. E panaszok mérésére használják például Európában a prostataeredetű tünetek nemzetközi kérdőívét (International Prostate Symptom Score, IPSS). Az utóbbi 10–15 évben az α_1 -adrenoreceptor-blokkolók forradalmasították a benignus prostatahyperplasia terápiáját. A kezelés rövid távú eredményességének elfogadása után ma már a betegek döntő többségénél nem az a kérdés, hogy gyógyszeres kezelést választunk-e vagy invazív, esetleg minimálisan invazív sebészeti beavatkozást, hanem az, hogy ezek a gyógyszerek, valamint az androgének prostatára kifejtett hatását megakadályozó 5 α -reduktáz-bénítók hosszú távon mennyire védik ki a részleges obstrukció hólyagfunkciót károsító hatását, milyen hosszú távú eredményességgel alkalmazhatók, s milyen mellékhatásokkal kell számolni. A különböző előrejelzések alapján a 65 éven felüli férfi lakosság száma 2025-re megduplázódhat. Az élettartam hosszabbodásával szá-

molni kell a tartós kezelés kockázataival, anyagi vonatásával is. Az összefoglaló közlemény elsősorban ezekre a kérdésekre koncentrálna.

Az adrenoreceptorok szerepe

Tudományosan igazolt tény, hogy az idősödő korosztálynál az autonóm idegrendszeri aktivitás fokozódásával kell számolni (1). Bár az emberi alsó húgyutak több α_2 -receptort tartalmaznak, a prostata simaizom-kontrakciói csaknem kizárólag az α_1 -adrenoreceptorok közvetítésével váltódnak ki (2). Ha figyelembe vesszük, hogy a prostatában a simaizomzat aránya a mirigyállományhoz képest több mint 40%, és ez az arány a panaszos esetekben még magasabb, akkor érthető, hogy a simaizomzat fokozott tónusa jelentős szerepet játszhat az obstrukció kifejlődésében. Ez magyarázza az α_1 -adrenoreceptor-blokkoló gyógyszerek hatékonyságát a benignus prostatahyperplasia okozta panaszok megszüntetésében.

Tankönyvi adat, hogy a prostata-mirigyállomány kifejlődése androgén befolyásolás alatt áll. Ezen alapul a mai gyógyszeres kezelés másik komponensének, az 5 α -reduktáz-inhibitornak – finasterid, dutasterid – az eredményessége. Ez az enzim felelős a tesztoszteron \rightarrow dihidrotesztoszteron (DHT) átalakulásért, így gátlásával lényegesen mérséklődik a prostatára hatékony dihidrotesztoszteron szintje. Bár az obstrukciós tünetek ez utóbbi statikus tényezője meghatározónak tűnik, a dinamikus túlsúlyban játszott szerepe mellett itt sem zárható ki az α_1 -adrenoreceptorok szerepe. Az a tény, hogy a prostata szimpatikus denervációja után csökken a dülmirigy mérete, arra utal, hogy az α_1 -adrenoreceptorok befolyásoló szerepet játszhatnak a mechanikus tényezőben is, különösen, ha figyelembe vesszük, hogy a legújabb kutatások alapján az apoptózist is elősegítik. Gyakorlati tapasztalat, hogy az obstrukció gyógyszeres vagy sebészeti megszüntetése nem azonos arányban és időbeli megjelenésben változtatja meg az ürítési és tárolási panaszokat: az α_1 -adrenoreceptor-blokkolók mindkettőt gyorsabban befolyásolják, míg a transurethralis reszekció (TUR) nagyobb arányban és gyorsan mérsékli az ürítési panaszokat, de csak később, három-négy hónap múlva javulnak – vagy esetleg nem is változnak – a tárolási tünetek. Mindez arra utal, hogy a benignus prostatahyperplasiával kapcsolatos tünetek kifejlődésében a prostatán kívüli más tényezőket is figyelembe kell venni. Ezt támasztja alá, hogy az 50–60 év közötti nőknél azonos gyakorisággal találkozunk az alsó húgyúti panaszok közül a tárolási tünetekkel,

Az idősödő korosztálynál az autonóm idegrendszeri aktivitás fokozódásával kell számolni.

Az obstrukció gyógyszeres vagy sebészeti megszüntetése nem azonos arányban és időbeli megjelenésben változtatja meg az ürítési és tárolási panaszokat.

mint az azonos korú férfiaknál, és ezek a panaszok egyes α_1 -adrenoreceptor-blokkolókkal befolyásolhatók (3). Ezek az adatok arra utalnak, hogy az α_1 -adrenoreceptorok prostatán kívüli anatómiai elhelyezkedése is szerepet játszhat az alsó húgyúti tünetek kifejlődésében, fenntartásában.

Állatkísérletekben e receptorok stimulációjával hólyagizomzat-kontrakció váltható ki. A kutatások elsősorban a hólyagfalban lévő α_{1D} -adrenoreceptorok szerepét – mint a kontrakció létrehozásának közvetítőt – emelték ki. A vizsgálatok szerint a hólyagfalban α_{1A} -adrenoreceptorok 30–40%-ban, α_{1D} -adrenoreceptorok 60–70%-ban találhatók, viszont α_{1B} -adrenoreceptorok nem detektálhatók. A prostatában fordított ez az arány, és minimálisan ugyan, de találhatunk α_{1B} -receptorokat is (arányuk 3–6%). Obstrukció után a hólyagfalban többszöröse emelkedik az α_{1D} -adrenoreceptorok száma. Ezek a receptorok megtalálhatók a gerincvelőben és a perifériás ganglionokban is, szintén α_{1D} -túlúlyal.

Állatkísérletekben az intratrachealis adott α_1 -adrenoreceptor-blokkoló doxazosin ezeknek a receptoroknak a gátlásán keresztül csökkenti – obstrukció nélkül is – a hólyag paraszimpatikus beidegződésével kapcsolatba hozható kontrakcióit (4). Ezeknek az eredményeknek a nyomán és a már említett klinikai tapasztalatok alapján feltételezhető, hogy a prostatában túlsúlyban lévő α_{1A} -adrenoreceptorokon kívül – főleg az obstrukció következtében felszaporodó, de a hólyagfalban és a központi, valamint a perifériás idegrendszerben normális viszonyok között is jelen lévő – α_{1D} -receptorok is szerepet játszhatnak az alsó húgyúti tünetek kialakulásában. A klinikumban jelenleg használatos α_1 -adrenoreceptor-antagonisták – alfuzosin, doxazosin, tamsulosin, terazosin – mindegyikénél kimutatható bizonyos

fokú affinitás az α_{1D} -adrenoreceptorokhoz is, de ez a hatás a tamsulosinnál a legkifejezettebb. Nem ismeretek olyan adatok, hogy az α_1 -adrenoreceptorok harmadik altípusa – az α_{1B} -adrenoreceptor – befolyásolná a prostata által okozott obstrukcióval kapcsolatba hozható alsó húgyúti tüneteket. Ugyanakkor ezen altípus gátlása felelős lehet az α_1 -adrenoreceptor-antagonisták egyes mellékhatásaiért, mint például a szédülés, fáradékonyság, orthostaticus hypotonia. Időskorban a központi idegrendszerben (a cerebrális cortexben) és a vasculaturában az α_{1B} -adrenoreceptorok aránya lényegesen magasabb. A forgalomban lévő egyes antagonisták affinitása azonban igen kicsiny ezekhez a receptorokhoz – a tamsulosinnál gyakorlatilag ki sem mutatható –, a mellékhatások nagy része ezért valószínűleg a vasculaturában és az ideg-

rendszerben egyaránt jelen lévő α_{1A} -, α_{1D} -adrenoreceptorok gátlásával hozhatók összefüggésbe.

A cardiovascularis mellékhatások gyakorisága és mértéke tehát inkább az uroszelektivitásból adódó különbségekkel – eltérő fokú agonizmussal, szöveti eloszlással és farmakokinetikus profillal – függ össze. Az utóbbi években főleg a tamsulosinnal és az alfuzosin, doxazosin újabb kiserelésű, elhúzódo felszívódású készítményeivel folytak ilyen irányú vizsgálatok (5, 6). Az elmúlt időszakban az α_1 -adrenoreceptorok lokalizációjának ismeretében próbálták kiszélesíteni e receptorantagonisták terápiás spektrumát. A klinikai vizsgálatokban eredményesen alkalmazzák az ureter alsó szakaszában lévő (intramuralis) kövek távozásának elősegítésére, orgazmus utáni fájdalom csökkentésére; adjuváns adásuk ma már protokollok által is elfogadott bakteriális, krónikus prostatitisben, krónikus kismencedei fájdalom szindrómában.

Az obstrukció hatása a húgyhólyagra

A részleges vagy teljes obstrukciónak a hólyagfunkcióra, illetve a hólyagfal morfológiájára kifejtett hatása jelentős mértékben befolyásolja a panaszok progresszióját, a kezelés hosszú távú eredményességét. Az obstrukció következtében megemelkedett intravesicalis nyomás a hólyag dilatációjához vezet. A kompenzatorikus hólyagtevékenység a simaizomsejtek hyperplasiájával, fokozott angiogenesisissal, a hólyagfal megvastagodásával jár. Ez a kompenzált stádium még reverzibilis, de ha nem szabadítjuk fel az obstrukciót, a folyamat irreverzibilissé válhat. A vérellátás csökken, a simaizomsejtek helyét kollagéndepozitum foglalja el, a gyógyszeres vagy invazív, műtéti beavatkozás – a fibroticusan megvastagodott hólyagfal funkciókárosodása miatt – már csak részleges eredménnyel járhat.

A benignus prostatahyperplasiával összefüggésbe hozható alsó húgyúti panaszok kezelésében tehát fel kell adni azt a régebbi elvet, hogy az obstrukció felszabadítása minden esetben megoldja a beteg panaszait. Nem mindegy például, hogy mikor kezdjük a gyógyszeres kezelést, meddig folytatjuk, mikor váltunk, és mire. Az utóbbi időben több állatkísérletes tanulmány jelent meg, ezek eredményei alapján esetleg preventív céllal is elkezdhető volna az α_1 -adrenoreceptor-antagonista kezelés, éppen a hólyagelváltozások kivédése céljából. Doxazosinnal, tamsulosinnal előkezelt patkányokon létrehozott részleges obstrukció után a fent leírt detrusorelváltozások a placebo-kontrollhoz képest szignifikánsan kisebb mértékűek (7). Az obstrukció megszüntetése céljából végzett transurethralis reszekció után a tárolással kapcsolatos panaszok csak hónapok után javulnak vagy esetleg meg sem szűnnek. Ezt nemcsak az okozhatja, hogy a transurethralis reszekció nem befolyásolja a benignus prostatahyperplasiából fakadó alsó húgyúti panaszok etiológiájában szerepet játszó (a hólyagfalban és az idegrendszerben lévő) α_1 -adrenoreceptorok (főleg

Ma már a betegek döntő többségénél nem az a kérdés, hogy gyógyszeres kezelést válasszunk-e, hanem az, hogy a gyógyszerek hosszú távon mennyire védik ki a részleges obstrukció hólyagfunkciót károsító hatását, s milyen mellékhatásokkal kell számolni.

α_{1D} -receptorok) túlszabályozását, hanem az is, hogy a hólyagfal fennálló anatómiai károsodásai már irreverzibilisek.

A betegség progressziója, kockázati tényezők

A benignus prostatahyperplasiával összefüggő alsó húgyúti panaszok lassan progrediálnak; ennek mértéke egyénenként változó, több tényezőtől függ és egyáltalán nem egyenes vonalú. A betegek egy részénél a követési időszakban átmenetileg javulást is észlelhetnek.

Egy ausztriai prospektív vizsgálat során 1208 benignus prostatahyperplasiás beteget követtek négy éven át, kezelés nélkül (8). A megítélésben elsősorban a beteg panaszait vették figyelembe, ezek mérésére az IPSS-t használták. A mérsékelt fokú panaszok mintegy 31%-ban váltak kifejezetté. Az első év után a betegek 20%-a javulásról számolt be ugyan, de négy év múlva ez az arány már csak 3% maradt.

A progresszió kockázati tényezőivel kapcsolatban érdekes ellentmondás alakult ki az egyes tanulmányok eredményei és több európai urológus által kitöltött kérdőívekre adott válaszok között. Míg a tanulmányok az IPSS >20, vizeles utáni reziduum >150 ml, prostatatömeg >40 g, prostataspecifikus antigén (PSA) >4 ng/ml, Q_{max} <10 ml/sec értékeket emelik ki a progresszió legfontosabb előjelzőjeként, a megkérdezett urológusok nagy többsége nem tartja meghatározónak sem a prostata nagyságát, sem a PSA szintjét. Ellentétben a pár évvel ezelőtti véleményekkel, az életkor önmagában nem jelent kockázati tényezőt a progresszióhoz illeően.

Az elmondottak meghatározó szerepet játszanak a benignus prostatahyperplasia kezelésében. A terápia kettős célú. Rövid távon a beteg panaszainak csökkentése az elsődleges cél. Hosszú távon a hólyagelváltozások kivédésére az életminőséget negatívan befolyásoló szövődmények – akut vizeletretenció, hólyagkő, vizszatéró vizeletinfekció, sebészeti beavatkozás – elkerülésére kell törekedni. E célok elérését illeően az utóbbi évek két nagyobb (több ezer beteget beválogató, több éven át tartó) és egy harmadik, kiegészítő vizsgálatából levonható következtetések az irányadók (9–11). Az MTOPS tanulmányban (9) az α_1 -adrenoreceptor-blokkoló doxazosinnal és az 5α -reduktáz-bénító finasteriddel, valamint azok kombinációjával kezeltek több ezer beteget. A többéves periódus alatt összehasonlították a különböző kezelési formák hatékonyságát és a progresszió mértékét. A PLESS vizsgálat (10) a finasteridkezelés mellett fellépő akut vizeletretenció előfordulását, illetve a sebészeti beavatkozás szükségességét elemezte. A MICTUS tanulmány (11) a tamsulosin és a finasterid hatékonyságát veti össze a rövid távú eredményesség és a hosszabb távon fellépő szövődmények kivédése szempontjából. A legfontosabb következtetések a következőkben foglalhatók össze:

– A progresszió mindegyik kezelési formában lényegesen nagyobb mértékben érinti a szubjektív panaszokat,

mint a veszélyesebb szövődményeket: az akut vizeletretenciót, a sebészeti beavatkozás szükségességét.

– Az α_1 -adrenoreceptor-blokkolók gyorsan és hatékonyan szüntetik meg a benignus prostatahyperplasiával kapcsolatba hozható alsó húgyúti panaszokat. Ez az üritési és tárolási tünetekre egyaránt vonatkozik. Egy év után azonban az akut vizeletretenció már gyakrabban fordul elő ebben a csoportban, mint az 5α -reduktáz-bénító finasteriddel kezelt betegeknel. Azonban különbség mutatkozik az α_1 -adrenoreceptor-bénítók között is. A tamsulosinnal kezelt betegeknel ugyanis e szövődmény megjelenése időben jobban kitolódik, megközelítve a finasterid prevenció hatását.

– Az 5α -reduktáz-bénítók hosszabb távon eredményesebben alkalmazhatók az akut retenciók kialakulásának és a szükségessé váló sebészeti beavatkozások számának csökkentésére, de a szubjektív panaszokat szignifikánsan kevésbé befolyásolják, mint az α_1 -adrenoreceptor-bénítók.

Mindezek a megállapítások csak a nagyobb kockázati csoportba tartozó betegekre vonatkoznak, a kisebb kockázatú csoportban az α_1 -adrenoreceptor-bénítók a szövődmények kivédése szempontjából az 5α -reduktáz-bénítókkal azonos eredményességgel alkalmazták. A kombinált terápia – jelen esetben a doxazosin és a finasterid – a nagyobb kockázatú betegeknel is szignifikánsan eredményesebbnek mutatkozott. Hosszabb ideig fennmaradt a szimptomákra vonatkozó stabil állapot, ritkábban lépett fel vizeletretenció, és ritkábban került sor sebészeti beavatkozásra is.

Mellék- és kölcsönhatások

Az idősödő férfinál az életkorral előrehaladva nemcsak benignus prostatahyperplasia okozta panaszok léphetnek föl nagy valószínűséggel, de számítani kell a cardiovascularis (hypertonia), az anyagcserezavarokon alapuló (szénhidrát-, zsíryanagcsere-zavar) és a hormonális egyensúly felborulása miatti morbiditásra (erectilis diszfunkcióra, ejakulációs zavarokra) is. Tehát a benignus prostatahyperplasia gyógyszeres kezelésének beállításánál, változtatásánál figyelni kell a kísérő betegségekre, a miattuk szedett gyógyszerekkel való kölcsönhatásokra is. Szem előtt kell tartani, hogy az akut tünetek megszüntetése mellett hosszú távon eredményes, az életminőséget javító kombinációkat állítsuk be.

Az in vitro és in vivo uroszelektívnek mondott tamsulosin és a klinikailag ugyancsak annak elfogadott alfuzosin eseteiben az irodalom kisebb mértékű cardiovascularis mellékhatásokról számol be, mint a doxazosin és terazosin eseteiben. A legtöbb közlemény azonban kiemeli, hogy ez a különbség elsősorban az idősebb korosztályban szignifikáns, s főként a már

Nem mindegy,
hogy mikor
kezdjük
a gyógyszeres
kezelést,
meddig
folytatjuk,
mikor váltunk,
és mire.

cardiovascularis megbetegedésben szenvedőknél; ez a különbség gyakran kapcsolatba hozható a fennálló cardiovascularis kórkép miatt párhuzamosan szedett gyógyszereknek az ilyen típusú α_1 -adrenoreceptor-blokkolókkal való egymásra hatásával.

A nem uroszelektív készítmények – a közös patofiziológia alapján – javíthatják az erectilis diszfunkciót és a libidót.

E közlemény keretein belül csak a szexuális diszfunkcióra térünk ki, bár elkerülhetetlen, hogy a benignus prostatohyperplasia okozta alsó húgyúti panaszok és a szexuális diszfunkció újabban feltételezett közös patofiziológiája kapcsán ne kerüljenek elő a fenti kérdések is.

Pár évvel ezelőttig a szexuális diszfunkciót az előrehaladott kor természetes velejárójának fogadtuk el. Az utóbbi években – elsősorban az alsó húgyúti panaszok patofiziológiájával kapcsolatos kutatások, klinikai vizsgálatok során – számos új információt

nyertünk a gyakran kísérő tünetként fellépő szexuális diszfunkcióról is. Több felmérés is alátámasztja, hogy szexuális aktivitásról (és annak igényéről) a 61–71 év feletti férfiak és nők egyaránt beszámolnak (12, 13). Amiatt is foglalkoznunk kell a prostatával kapcsolatos alsó húgyúti panaszok kezelésének szexuális diszfunkcióhoz vezető mellékhatásával, mert időskorban gyakran meghatározóan kapcsolódik a szexuális diszfunkció a benignus prostatohyperplasia okozta obstrukció miatti alsó húgyúti panaszokkal. E gyakori együttes előfordulás oka nem teljesen tisztázott.

Az eléggé egyértelmű, hogy a benignus prostatohyperplasiás betegek között lényegesen nagyobb arányban fordul elő szexuális diszfunkció, mint az azonos korú, a benignus prostatohyperplasia tüneteitől nem szenvedő populációban. Ez fordítva is igaz: az azonos korosztályban észlelt szexuális diszfunkció mellett gyakoribb a benignus prostatohyperplasia miatti alsó húgyúti panasz, mint a szexuális téren panaszmentesek között (14). A két betegség e gyakori együttes megjelenésében szerepet játszhat az esetleges közös patomechanizmus, illetve az alsó húgyúti panaszok intenzitásának pszichés hatása a szexuális életre.

A legújabb irodalmi közlemények a legnagyobb valószínűséget a közös hatásmechanizmusnak tulajdonítják, ennek hátterében metabolikus, vascularis és neurogen eredetet egyaránt feltételeznek. Ezek közül kiemelhető a nitrogén-oxid csökkent szintézise a medencei szervekben, a penisben és a prostatában egyaránt (az androgénhiány gátolja a nitrogén-oxid szintézist). Ezt látszik alátámasztani az erectilis diszfunkció terápiájában sikeresen használt foszfodiészteráz-5-inhibitorok (PDE₅) kedvező hatása az alsó húgyúti panaszokra.

Mint említettem, az időskorban kimutatható szimpatikus tónusfokozódás – illetve annak összefüggése a metabolikus szindrómával – szintén meghatározó tényező lehet az azonos patomechanizmusban. A doxazosin – a metabolikus szindrómára kifejtett kedvező hatása miatt – elméletileg előnyt élvezhetne a prostata miatti obstrukció okozta alsó húgyúti tünetek kezelésében azoknál a betegeknél, akik a fentiekkel összefüggésbe hozható kísérő betegségekben szenvednek. Bár az urológiai szakirodalom e kérdéssel még nem foglalkozik, a belgyógyászati közlemények eredményei biztatónak tűnnek (15). Egyre inkább előtérbe kerül a szisztémás arteriosclerosis pelvis lokalizációjának szerepe is.

Mindezekből következik, hogy a prostata miatti obstrukció okozta alsó húgyúti panaszok kezelésének beállításakor a szexuális diszfunkciót is figyelembe kell venni, illetve a szexuális diszfunkció egyes típusainak – például az erectilis diszfunkciónak – a kezelésében használt PDE₅-gátlók adását össze kell hangolni a benignus prostatohyperplasia gyógyszeres kezelésével.

A szexuális diszfunkciót általában három csoportra osztják:

- erectilis diszfunkció,
- libidócsökkenés,
- ejakulációs zavarok.

Ezek közül a leggyakoribb az erectilis diszfunkció, amely már a fiatalabb korosztályt is érintheti. A benignus prostatohyperplasia kezelésében leggyakrabban használt α_1 -adrenoreceptor-bénítók e funkcióra gyakorolt negatív mellékhatása elhanyagolható, sőt, egyes típusai – a nem uroszelektív szerek: a doxazosin és a terazosin – még javítják is az állapotot.

A libidóra mindegyik kedvező hatású; valószínűleg az alsó húgyúti panaszok gyors megszüntetésével. Az 5 α -reduktáz-bénítók – amelyek az androgénhatás gátlásával, a prostataméretet csökkentve mérséklék a panaszokat – szignifikánsan rontják az erectilis diszfunkció mértékét, és negatívan befolyásolják a libidót is, az androgénstimulált nitrogén-oxid-szintézis gátlása révén.

Az ejakulációs zavarok állnak előtérben az uroszelektív α_1 -adrenoreceptor-blokkolókkal végzett kezelésnél észlelt szexuális diszfunkció során. Ennek valószínűsíthető oka az, hogy azok az α_1 -adrenoreceptor-altípusok (α_{1A} , α_{1D}), amelyek döntően a prostatában, a hólyagnyakban és a detrusorban vannak, fellelhetők a ductus deferens, a vesicula seminalis és az azok működését szabályozó ganglionokban is. Ennek következményeképpen e receptorok gátlása csökkentheti az ejakulátum mennyiségét, s retrográd ejakulációt okozhatnak.

A szexuális diszfunkció mint mellékhatás fellépésének mérlegelésénél figyelembe kell venni, hogy a beteg számára az erectilis diszfunkció zavaróbb, mint az ejakulációs rendellenesség. A betegek gyakrabban szakítják meg a kezelést a merevedési problémák miatt, mint az ejakulációs zavarok miatt.

A kérdés másik oldala, hogy a primeren vagy mellékhatásként erectilis diszfunkcióban szenvedő beteg

Az erectilis diszfunkció kezelésére használt PDE₅-inhibitorok és az α_1 -adrenoreceptor-blokkolók együttes használata egyénre szabott, szoros belgyógyászati obszerváció igényel.

PDE₅-inhibitor-kezelése mennyiben befolyásolja az α_1 -adrenoreceptor-blokkolók cardiovascularis mellékhatásait. Adható-e együtt a két gyógyszer, melyek az együttadás feltételei?

Mindkét gyógyszercsoport kimutatható szignifikáns értágulatot okoz, és ezzel úgy a nyugalmi, mint a helyzetváltoztatással kapcsolatos vérnyomást negatív irányba befolyásolja. A legtöbb közlemény óvatosságra int a két gyógyszercsoportba tartozó szerek együttes adásával kapcsolatban. Jelenleg a vardenafil és az α_1 -adrenoreceptor-blokkolók együttes adása kontraindikált. Bár az újabb vizsgálatok arra utalnak, hogy α_1 -adrenoreceptor-blokkolókat tartósan szedő idős betegeknél nem szignifikánsak a veszélyes vérnyomás-ingadozások, az előírás még nem változott.

Az 50 és a 100 mg-os sildenafil és az α_1 -adrenoreceptor-blokkolók adása között négyórás szünet tartását javasolják. A 25 mg-os tablettánál nincsen megszorítás. A tadalafil szabadon együtt adható a tamsulosinnal, de kontraindikált minden más α_1 -adrenoreceptor-blokkolóval (16, 17).

Az α_1 -adrenoreceptor-blokkolók mellékhatásai elsősorban értágító hatásukkal hozhatók kapcsolatba. A szexuális diszfunkcióra kifejtett hatása összességében csaknem pozitív. A nem uroszelektív készítmények – a közös patofiziológia alapján – javíthatják a erektilis diszfunkciót és a libidót. A tamsulosin adásánál gyakrabban találkozunk ejakulációs zavarokkal. Az erektilis diszfunkció kezelésére használt PDE₅-inhibitorok és az α_1 -adrenoreceptor-blokkolók együttes használata egyénre szabott, szoros belgyógyászati obszervációt igényel.

Mit, mikor, miért?

A benignus prostatohyperplasia okozta obstrukcióval összefüggő alsó húgyúti panaszok kezelésében napjainkban használatos négy α_1 -adrenoreceptor-blokkoló – doxazosin, alfuzosin, tamsulosin, terazosin – mindegyike közel azonos mértékben csökkenti vagy megszünteti az alsó húgyúti panaszokat (IPSS: 30–45%; Q_{max}: 15–30%). Kevés validált irodalmi adat áll rendelkezésre az egyes α_1 -adrenoreceptor-blokkolók direkt összehasonlítására. A közvetett adatok arra utalnak, hogy bár hatékonyságuk közel azonos, a hatás gyorsaságát és időtartamát illetően vannak különbségek. Ezek lehetséges okairól az előzőekben már szóltam; az eltérésekben szerepet játszik az is, hogy egyes szereknél – például a terazosinnál – csak rövidebb-hosszabb titrálási idő után állítható be a megfelelő hatékonyságot biz-

A CIKKBEN EMLÍTETT HATÓANYAGOK ÉS HAZAI GYÁRI NEVÜK

Alfuzosin: Alfetim, Alfetim SR, Alfetim Uno
Doxazosin: Cardura, Cardura Uro, Cardura XL,
Doxagal, Doxazosin Hexal, Doxazosin-ratiopharm,
Doxicard, Kamiren
Tamsulosin: Omnic, Omnic Tocas, Tamsol
Terazosin: Hyron, Hytrin, Kornam, Setegis, Terazosin
IIP, Terstat

A szerkesztőség összeállítása. Forrás: Pharmindex

tosító optimális dózis. A döntő különbség az egyes készítmények tolerálhatóságában és mellékhatásában mutatkozik (18). Ezek, valamint a különböző kísérő betegségek, a miattuk szedett gyógyszerek és az α_1 -adrenoreceptor-blokkolók egymásra hatása miatt a terápiát egyénre szabottan kell beállítani.

A szubjektív panaszok hosszabb távú stabilizálódásában, az életminőséget negatívan befolyásoló szövődmények fellépésének időpontjában és gyakoriságában több tanulmány a tamsulosin javára mutat ki különbségeket. Ugyanakkor metabolikus szindróma fennállása esetén a doxazosin került előtérbe. Több vizsgálatban mutattak ki az erektilis diszfunkcióra kifejtett kedvezőbb hatást az alfuzosin újabb kiszerelési formájával. Az uroszelektív készítmények kevesebb mellékhatással alkalmazhatók a fennálló ér- és szívbetegségek gyógyszereivel párhuzamosan adva. Mindezek figyelembevételével a panaszok gyors, hatékony megszüntetésére első vonalbeli terápiaként az α_1 -adrenoreceptor-bénítók ajánlhatók; a nagyobb kockázati csoportba tartozó betegeknél – 40 grammnál nagyobb prostata, 150 ml feletti reziduális vizelet, PSA >4 ng/ml érték esetén – a kombinációs terápia javasolható. Ez utóbbi csoportban, figyelembe véve a részleges krónikus obstrukció hólyagizomzatra kifejtett hatását, a várhatóan hosszabb élettartamú egyéneknél elsődleges választásként a sebészi beavatkozás is mérlegelendő. Lényeges, hogy a beteg és az orvos egyaránt tisztában legyen a lehetőségekkel, az egyes kezelések kockázataival, és az elérhető eredményekkel.

A panaszok gyors, hatékony megszüntetésére első vonalbeli terápiaként az α_1 -adrenoreceptor-bénítók ajánlhatók.

IRODALOM

1. Ng AV, Callister R, Johnson DG, Seals DR. Age and gender influence muscle sympathetic nerve activity at rest in health humans. *Hypertension* 1993;21:498-503.
2. Hieble JP, Caine M, Zalaznik E. In vitro characterisation of the α adrenoreceptors in human prostate. *Eur J Pharmacol* 1985;107: 111-7.
3. Haarst EP, Heldeweg EH, Don Newling WW, Schlatmann TJM. Cross Sectional Study of the International Prostate Symptom Scores related to age and gender in dutch adults reporting no voiding complaints. *Eur Urol* 2005;47:334-9.
4. Ishizuka O, Persson K, Mattiasson A, Naylor AM, Wyllie MG, Andersson KE. Micturition in conscious rats with and without bladder outlet obstruction role of spinal α 1 adrenoreceptors. *Br J Pharmacol* 1996;117:962-6.
5. Sato S, Ohtake A, Matsushima H, Saitoh C, Usuda S, Miyota K. Pharmacological effect of tamsulosin in relation to dog plasma and tissue concentrations prostatic and urethral retention possibly contributes to uroselectivity of tamsulosin. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;296:697-703.
6. Kirby RS, Anderson M, Gratzke P, Dahlstrand C, Hoye K. A combined analysis of double blind trials of the efficacy and tolerability of doxazosin gastrointestinal therapeutic system, doxazosin standard and placebo in patients with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2001;87:192-200.
7. Levin RM, Chichester P, Hass MA, Gosling JA, Ra Buttyon R. Obstructive bladder dysfunction: morphological, biochemical and molecular changes. *Eur Urol Suppl* 2002;1:14-20.
8. Dobrovits M, Chandry A, Anagnostou T, Bogleri F, Harik M, Marberger M, et al. A longitudinal prospective study of men with mild symptoms of BOO treated with watchful waiting over four years. *Eur Urol Suppl* 2003;2(1):26.
9. McConnell JD, Roehrbon CG, Bautista OM, Andriole GL, Dixon CM, Kusek JW, et al, from the Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003;349:2387-98.
10. Mc Connell JD, Bruskewitz R, Walsh P, Andriole C, Lieber M, Holtgrewe HL, et al, for the Finasteride Long Term Efficacy and Safety Study Group. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1998;338:557-63.
11. Rigalti P, Brausi M, Scorpa RM, Porrn D, Schumacher H, Rizzi CA, for the MICTUS study group. A comparison of the efficacy and tolerability of tamsulosin and finasteride in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer Prostatic Diseases* 2003;6:315-23.
12. Braun M, Wassmer G, Klotz T, Reifenrath B, Mathers M, Engelmann U. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the „cologne male survey“. *Int J Impot Res* 2000;12:305-11.
13. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichriston DG, Krane RJ, MacKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994;151:54-61.
14. Rosen RC, Giuliano F, Carson CC. Sexual dysfunction and lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with benign prostatic hyperplasia (BPH). *Eur Urol* 2005;47:824-37.
15. Black HR. Doxazosin as combination therapy for patients with stage 1 and stage 2 hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 41:866-9.
16. Kloner RA, Jackson G, Emmick JT, Mitchell MI, Bedding A, Warner MR, et al. Interaction between the phosphodiesterase 5 inhibitor, tadalafil and two alpha-blockers, doxazosin and tamsulosin. *J Urol* 2004;4(S):315.
17. Narayan P, Gagnier P, Doyle C. Concomitant use of sildenafil with tamsulosin or terazosin. A retrospective safety evaluation. *J Urol* 2004;4(S):357.
18. Djavan B. α ₁-adrenoceptor antagonists for the treatment of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): state of the art. *Eu Urol* 2004;3(S):23-30.



KÖNYVTÁR A SÉRÜLT OLVASÓKNAK

A Fővárosi Szabó Ervin Könyvtár személyi segítőszolgálatot indított a sérült olvasók számára. A portaszolgálatnál kell kérni a segítő könyvtárost, aki az olvasót elkíséri a kívánt terembe, és segít a könyvek és eszközök használatában.

A könyvtár kerekese székkel bejárható, a médiatár kivételével az egész épület akadálymentes.

A gyengén látó olvasók a könyvekhez nagyítókat és olvasógépet használhatnak. Az internetteremben négy speciális olvasóhely várja a vak olvasókat képernyőolvasó programmal, szkennelrel és Braille-nyomtatóval felszerelve.

A könyvkölcsönzés, a speciális eszközök használata és az internetezés a látássérült olvasóknak díjmentes.

A könyvtár címe: Budapest, VIII. kerület, Reviczky utca 1. Telefon: (1) 411-5029, e-mail: info@fszek.hu

Nyitva tartás: péntek: 10.00–20.00, szombat: 10.00–16.00.