

## Benigna hiperplazija prostate i smetnje donjeg urinarnog trakta

### *Benign Prostatic Hyperplasia and Lower Urinary Tract Symptoms*

**Ivica Mokos**

KBC Zagreb

Klinika za urologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

10000 Zagreb, Kišpatičeva 12

**Sažetak** Benigna hiperplazija prostate dio je procesa starenja muškaraca i hormonalno je ovisna o produkciji dihidrotestosterona. Smetnje mokrenja koje proizlaze iz povećanja prostate i opstrukcije vrata mokraćnog mjehura nazivaju se smetnjama donjeg urinarnog trakta (LUTS). Kliničke manifestacije LUTS-a uključuju učestalo, urgentno mokrenje, noćno mokrenje, smanjen ili isprekidan mlaz mokraće ili osjećaj nepotpunog pražnjenja mjehura. Rizik od akutne retencije urina (AUR) i potreba kirurškog liječenja povećavaju se sa životnom dobi. Bolesnici s blagim LUTS-om tretiraju se savjetima o promjeni životnih navika i vježbama za jačanje mišića dna zdjelice. Antagonisti alfaadrenergičkih receptora čine prvu liniju farmakološkog liječenja. Kombinirana terapija antagonistima alfaadrenergičkih receptora i inhibitorima 5-alfa-reduktaze može značajno reducirati rizik od progresije bolesti i izbjeći dugoročne komplikacije poput AUR-a i potrebe kirurškog liječenja. Kirurško je liječenje indicirano u bolesnika s umjerenim do jakim LUTS-om koji ne reagiraju adekvatno na farmakoterapiju ili se kod njih razvije AUR ili neka od apsolutnih indikacija za kirurški zahvat.

**Ključne riječi:** hiperplazija prostate, smetnje donjeg urinarnog trakta, postupnici liječenja

**Summary** Benign prostatic hyperplasia is considered a normal part of the aging process in men and is hormonally dependent on dihydrotestosterone production. The voiding dysfunction that results from prostate gland enlargement and bladder outlet obstruction is termed lower urinary tract symptoms (LUTS). Clinical manifestations of LUTS include urinary frequency, urgency, nocturia, decreased or intermittent force of stream, or a sensation of incomplete emptying. The risk of acute urinary retention (AUR) and the need for surgical treatment increase with age. Patients with mild LUTS should be managed with lifestyle advice and pelvic floor muscle exercise. Alpha-blockers should be offered as a first-line treatment to men with bothersome LUTS who request treatment. Treatment with combined alpha-blocker and 5-alpha-reductase inhibitor therapy can significantly reduce the risk of disease progression and avoid long-term complications such as acute urinary retention and surgery. Surgery is appropriate for patients with moderate to severe LUTS who have not responded to drug treatment, or who have developed AUR or any absolute indication for surgery.

**Key words:** prostatic hyperplasia, lower urinary tract symptoms, treatment guidelines

### *Definicija*

Naziv benigna hiperplazija prostate (BPH) rabi se za opisivanje dobroćudnog rasta epitelnih, mišićnih i vezivnih stanica prostate. Procjenjuje se da se u trećine do polovice muškaraca s BPH razvije dobroćudno povećanje prostate (engl. *benign prostatic enlargement* – BPE). Oko polovice muškaraca s BPH i smetnjama donjeg urinarnog trakta (engl. *lower urinary tract symptoms* – LUTS) ima opstrukciju izlaznog dijela mokraćnog mjehura (engl. *bladder outlet obstruction* – BOO).

Mikroskopske promjene u prostati povećavaju se sa starenjem i približno 40, 70, 80 i 90% muškaraca obuhvaćeno

je njima u šestom, sedmom, osmom i devetom desetljeću (1). Podaci o prevalenciji upućuju na to da je BPH zapravo fiziološki proces starenja prostate. Ako istodobno nastaju i BPE, BOO ili LUTS, BPH postaje bolest. Na socioekonomski aspekt ove bolesti upućuje podatak da je u Sjedinjenim Američkim Državama BPE-LUTS na petome mjestu po broju liječenja, odmah iza katarakte, hipertenzije, osteoartritis i burzitisa (2).

U 2011. godini, kada je postalo jasno da linearna povezanost BPH-BPE-BOO-LUTS nije točna, razumijevanje LUTS-a i BPH donekle se promijenilo. Postalo je očito da BPH nije jedini uzrok LUTS-a, a od drugih organa povezanih uz LUTS tu su mokraćni mjehur (npr. hiperaktivnost detruzora, hi-

poaktivnost detruzora) i bubrezi (nokturnalna poliurija) (3). Jasniji pogled na LUTS doveo je do preformiranja sadržaja smjernica Europskog urološkog udruženja o BPH iz 2004. godine (4) koje su preimenovane u "Smjernice o neneurogenome muškom LUTS-u" (5).

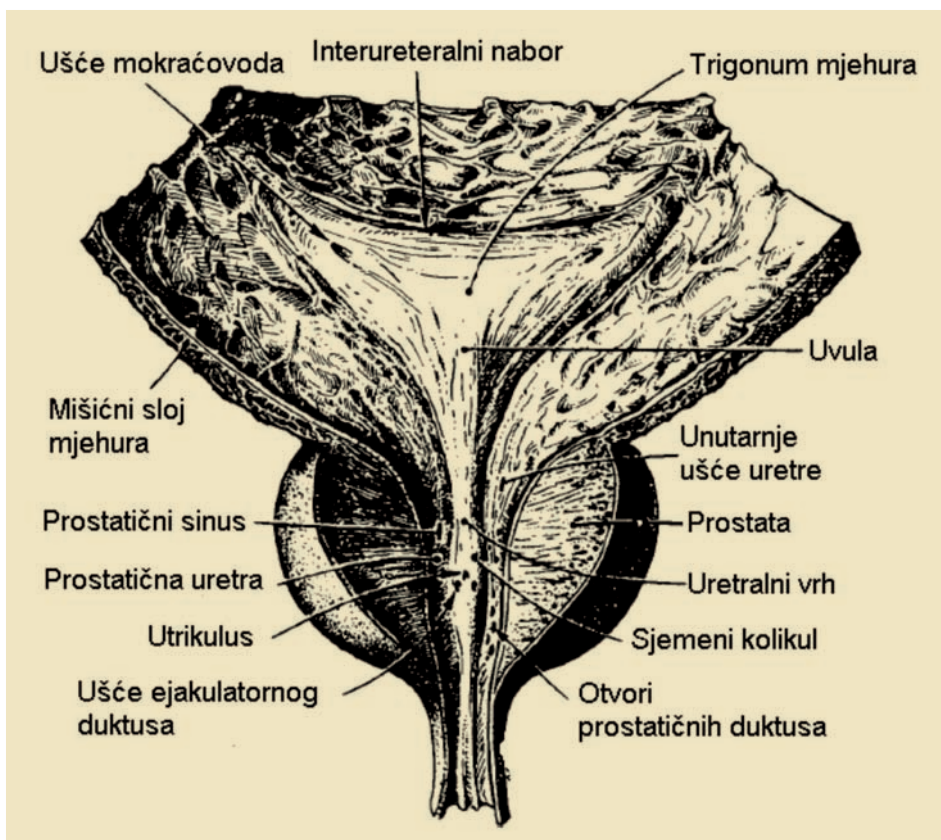
## Anatomija

Prostata je malena žlijezda, dio reproduktivnog sustava muškaraca, koja se nalazi na vratu mokraćnog mjehura te okružuje početni dio mokraćne cijevi koja jednim svojim dijelom prolazi kroz prostatu (slika 1). Prostata se sastoji od nekoliko zona, koje se po *McNealu* nazivaju: periferna, centralna, prednja fibromuskularna stroma i prijelazna zona. BPH nastaje u prijelaznoj zoni koja okružuje mokraćnu cijev.

## Patofiziologija i klinička slika

Povećanje prostate ovisno je o metabolički aktivnom obliku testosterona, dihidrotestosteronu (DHT). U prostati enzim 5-alfa-reduktaza metabolizira cirkulirajući testosteron u DHT koji lokalnim djelovanjem nakon vezanja na androgeni receptor u jezgri stanice potencijalno dovodi do BPH. Hiperplazija prostate napreduje s godinama u hormonalno ovisnim uvjetima, uz naglašenu žljezdanu ili stromalnu komponentu. U muškaraca koji su bili kastrirani u mladosti i u onih s poremećajima 5-alfa-reduktaze ne nastaje

je BPH. Povećanjem prostate njezini režnjevi pritišću prostatičnu uretru te nastaje disfunkcija mokraćnog mjehura inducirana opstrukcijom. Stijenka mjehura postaje zadebljana, trabekulirana i iritabilna. Pojačana osjetljivost detruzora mjehura, čak i kod malog volumena urina u mjehuru odgovorna je za učestali nagon na mokrenje i LUTS. LUTS možemo podijeliti u tri glavne grupe: smetnje vezane uz pohranjivanje urina, smetnje mokrenja te smetnje nakon mokrenja (tablica 1) (6). Smetnje pohranjivanja LUTS-a podudarne su s onima kod bolesti hiperaktivnog mjehura (engl. *overactive bladder* – OAB) koja se prema *International Continence Society* definira kao urgentno mokrenje s urgentnom inkontinencijom ili bez nje, obično s učestalim i noćnim mokrenjem (6). Prevalencija smetnji pohranjivanja LUTS-a u muškaraca veća je od smetnji mokrenja ili smetnji nakon mokrenja (51,3%; 25,7% i 16,9%) (7). Ako se bolest ne liječi, detruzor mjehura postupno slabi i gubi sposobnost potpunog pražnjenja, što dovodi do povećane količine rezidualnog urina te potencijalno do akutne ili kronične retencije urina. Hiperplazija glatkih mišićnih stanica mjehura uz dugotrajnu opstrukciju dovodi do stvaranja kolagena uz posljedično smanjenje rastegljivosti te do smanjenja kapaciteta mokraćnog mjehura. U prošlosti terminalno stanje BOO često je dovelo do zatajenja bubrežne funkcije i uremije. Danas su te komplikacije tek sporadične, međutim kronična BOO uzrokovana BPH-om može dovesti do retencije urina, recidivirajućih uroinfekcija, hematurije, kamenaca mokraćnog mjehura ili bubrežne insuficijencije.



Slika 1. Anatomija vrata mokraćnog mjehura, prostate i prostatičnog dijela uretre

Tablica 1. Podjela LUTS-a: smetnje pobranjivanja, mokrenja i smetnje nakon mokrenja

Pohranjivanje urina	Mokrenje	Nakon mokrenja
Učestalo mokrenje	Slabi mlaz	Kapanje urina
Urgentno mokrenje	Dupli ili pršteći mlaz	Osjećaj nepotpunog pražnjenja
Nokturija	Intermitentno mokrenje	
Inkontinencija	Otežan početak mokrenja	
	Napinjanje	
	Terminalno kapanje	

## Dijagnoza

Muškarci s LUTS-om mogu se prepoznati već tijekom rutinskoga sistematskog pregleda uzimanjem anamnestičkih podataka. Liječnici trebaju na sistematskom pregledu aktivno ispitati o LUTS-u sve muškarce starije od 40 godina. O smetnjama donjeg urinarnog trakta trebaju se ispitati i bolesnici s komorbiditetima koji se aktivno monitoriraju u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Pri tome je bolesnika vrlo važno pitati postoje li problemi s mokraćnim mjehurom, noćnim mokrenjem više od jednog puta, otežanim izmokranjem, učestalim mokrenjem ili urgentnim mokrenjem te želi li osoba prihvatiti liječenje ovih smetnji. Ako bolesnik odgovori potvrdno na bilo koje pitanje te ako je suspektna dijagnoza LUTS-a, indicirana je daljnja dijagnostička obrada u svrhu utvrđivanja uzroka i najprikladnijeg načina liječenja. Prema smjernicama Europske urološke asocijacije (EAU) (5) i Američke urološke asocijacije (AUA) (8) minimalna dijagnostička obrada uključuje:

1. Anamnezu: ona je esencijalna za identifikaciju svih potencijalnih uzroka smetnji te mogućih komorbiditeta, posebice u bolesnika nakon preboljeloga moždanog infarkta, kod diabetesa mellitusa, multiple skleroze, Parkinsonove bolesti. Treba uključiti i detaljne podatke o upotrebi lijekova, osobito onih s antikolinergičkim učinkom poput antihistaminika, mišićnih relaksanasa, tricikličkih antidepressiva, diuretika, pripravaka kod liječenja prehlade ili gripe.
2. Fizikalni pregled abdomena i genitala: za otkrivanje potencijalnih uzroka LUTS-a (npr. fimozе, stenoze meatusa uretre, karcinoma penisa, kronične retencije urina).
3. Orijentacijski neurološki pregled: za isključivanje neuroloških bolesti s mogućim utjecajem na mokraćni mjehur.
4. Digitorektalni pregled: za procjenu veličine prostate i isključivanje karcinoma prostate, karcinoma rektuma, bolesti dna zdjelice ili prostatitisa.
5. Test mokraće dijagnostičkim trakama: za otkrivanje krvi, glukoze, leukocita i nitrita. Nakon isključivanja uroinfekcije u bolesnika s hematurijom potrebno je isključiti

karcinom urotela i urolitijazu.

6. Tablice učestalosti-volumena mokrenja: za procjenu učestalosti mokrenja u ovisnosti o volumenu urina, za isključivanje polidipsije i nokturnalne poliurije.
7. Rezidualni urin: za određivanje količine ostatnog urina u mjehuru te za procjenu rizika od nastanka akutne urinarne retencije.

Nakon kompletiranja minimalne dijagnostičke obrade, temeljne smetnje trebaju biti posebno procijenjene određivanjem tzv. *International Prostate Symptom Score* (IPSS) – numeričkim objektiviziranjem i kategoriziranjem subjektivnih smetnji bolesnika na blage, umjerene i jake. Ukupni zbroj 1-7 indicira blage smetnje, 8-19 umjerene smetnje te 20-35 jake smetnje mokrenja. Prostatni specifični antigen (PSA) bjelančevina je koju izlučuju stanice prostate te stoga nije tumor-specifičan, ali ako je vrijednost u krvi povišena, može biti znak upalnog zbivanja ili raka prostate. PSA se određuje ako se LUTS povezuje uz BPE, ako je abnormalan nalaz digitorektalnog pregleda te u slučaju pozitivne obiteljske anamneze na karcinom prostate. *American Cancer Society* preporučuje *skrining* na karcinom prostate digitorektalnim pregledom i određivanjem vrijednosti PSA počevši od 50 godina života. U osoba kod kojih je u bližeg rođaka dijagnosticiran karcinom prostate *skrining* započinje s 45 godina, a ako je karcinom prostate dijagnosticiran u više bližih rođaka, *skrining* se preporučuje već s 40 godina.

## Liječenje

Muškarce s blagim do umjerenim nekomplikiranim LUTS-om treba pažljivo pratiti ili liječiti konzervativno, najčešće savjetima o promjeni životnih navika (smanjenje uzimanja tekućine u večernjim satima, kofeina, alkohola i umjetnih zaslađivača), vježbama za jačanje mišićne mase zdjelice i sl. Ako su konzervativne mjere neuspješne, indicirana je farmakoterapija, a prije odluke o izboru lijeka vrlo je važno znati podatke o komorbiditetima i njihovoj aktualnoj terapiji.

## Monoterapija

Antagonisti alfaadrenergičkih receptora (doksazosin, tamsulosin) čine prvu liniju liječenja u muškaraca s LUTS-om. Oni smanjuju tonus glatke mišićne mase prostate, vrata mokraćnog mjehura i mokraćne cijevi gdje su najbrojniji alfa-1a-receptori. Tamsulosin je selektivni antagonist ovog podtipa receptora te ima potencijalnu terapijsku prednost pred neselektivnim doksazosinom. Njihov učinak na smetnje mokrenja očituje se u smanjivanju tegoba unutar 24 - 48 sati, ali ovi lijekovi ne smanjuju volumen prostate. Zbog brzog početka djelovanja preporučuju se za započinjanje liječenja te se mogu rabiti za intermitentnu upotrebu u bolesnika koji ne zahtijevaju dugoročno liječenje ili imaju smetnje fluktuirajućeg intenziteta. Lijekovi iz ove skupine učinkoviti su neovisno o volumenu prostate ili vrijednosti PSA (9). Novi selektivni antagonist alfa-1a-receptora odo-

bren 2008. godine od *US Food and Drug Administration* jest silodosin. Ortostatska hipotenzija i anejakulacija najčešće su nuspojave ove skupine lijekova.

Inhibitori  $5\alpha$ -reduktaze (finasterid i dutasterid) propisuju se muškarcima s umjerenim i jakim LUTS-om i povećanom prostatom (>40 g ili PSA>1,4 ng/ml) te onima s povišenim rizikom od progresije bolesti u cilju prevencije kirurškog zahvata prostate ili smanjivanja rizika od akutne urinarne retencije. Glavni cilj u liječenju jest spriječiti stvaranje metabolički aktivnog oblika testosterona. Dutasterid je dualni inhibitor  $5\alpha$ -reduktaze koji inhibira oba izoenzima tipa I i II, dok se finasteridom postiže inhibicija izoenzima tipa II. Ovi lijekovi smanjuju volumen prostate za 15-25% te vrijednost cirkulirajućeg PSA za oko 50% (10). S obzirom na to da interferiraju s metabolizmom testosterona, najčešće nuspojave ovih lijekova jesu smanjen libido i erektilna disfunkcija.

Antimuskarinski lijekovi (tolterodin i solifenacin) indicirani su za liječenje smetnji pohranjivanja urina u muškaraca s LUTS-om (5). Kontraindicirani su u muškaraca sa značajnom BOO verificiranom anamnezom, IPSS-om te rezidualnim urinom većim od 200 cm<sup>3</sup>.

## Kombinirana terapija

U nekih bolesnika s umjerenim ili jakim LUTS-om monoterapija nije adekvatna za kontrolu smetnji mokrenja. Zbog visokog rizika od progresije BPH indicira se kombinirana terapija antagonistima alfaadrenergičkih receptora i inhibitorima  $5\alpha$ -reduktaze. Medikamentna terapija (studija MTOPS) pokazala je da kombinirana terapija smanjuje rizik od progresije i dovodi do većeg poboljšanja IPSS-a od terapije finasteridom ili doksazosinom zasebno. Rizik od AUR-a i potrebe kirurškog liječenja smanjen je kod kombinirane terapije u odnosu prema monoterapiji finasteridom ili doksazosinom (11).

## Praćenje

U muškaraca s blagim LUTS-om kojima je preporučena promjena životnih navika, kontrolni su pregledi potrebni nakon 6 mjeseci te potom jednom na godinu, kako bi se uočilo da nije došlo do pogoršanja smetnji ili nastanka apsolutne indikacije za kirurško liječenje (retencija urina, recidivirajuće uroinfekcije, makrohaturija, kamenci, dilatacija gornjeg urotakta s oštećenjem bubrežne funkcije ili bez nje). U bolesnika kojima se ordinira terapija an-

tagonistima alfaadrenergičkih receptora kontrolni pregled treba uslijediti nakon 4 do 6 tjedana za procjenu terapijskog odgovora. U bolesnika kojima su ordinirani inhibitori  $5\alpha$ -reduktaze kontrolni pregled treba uslijediti nakon 3 i 6 mjeseci za određivanje terapijskog odgovora i eventualnih nuspojava.

## Kirurško liječenje

Ova vrsta liječenja usmjerena je na bolesnike s umjerenim do jakim LUTS-om koji ne reagiraju povoljno na medikamentnu terapiju ili im se razviju akutna retencija urina ili komplikacije BPH s apsolutnom indikacijom za kirurški zahvat.

Transuretralna incizija prostate (TUIP) zahvat je koji se rabi pri manjem povećanju prostate i/ili sklerozi vrata mokraćnog mjehura. Instrumentom koji se uvede kroz mokraćnu cijev (transuretralno) učine se dvije incizije kroz prostatični dio mokraćne cijevi od vrata mokraćnog mjehura do kulkula prostate te se na taj način proširi kalibar početnog dijela mokraćne cijevi.

Transuretralnom resekcijom prostate (TURP) instrumentom uvedenim kroz mokraćnu cijev ukloni se dio prostatičnog tkiva koji djeluje opstruktivno na mokraćnu cijev i tako smanji vanjska kompresija na mokraćnu cijev, što rezultira jačim i bržim mlazom mokrenja te mogućnošću potpunog pražnjenja mjehura. Moderniji endoskopski način liječenja jest TULIP, kod kojeg se kroz mokraćnu cijev laserom obavlja ablacija tkiva prostate na principu hipertermije. Prednost je ove metode minimalni gubitak krvi, a nedostatak što nedostaje tkivo za patohistološku analizu.

Transvezikalna adenomektomija opsežniji je zahvat koji se radi u slučaju povećane prostate volumena većeg od 80 cm<sup>3</sup>. Adenomatozno tkivo prostate odstranjuje se nakon kirurškog reza kroz prednju trbušnu stijenku i kroz mokraćni mjehur.

Očekivana posljedica navedenih zahvata je retrogradna ejakulacija. Tkivo prostate može se povećavati i nakon kirurškog zahvata, a tegobe se mogu ponovno javiti nakon nekoliko godina ili desetljeća.

U skoroj budućnosti očekuje se porast broja bolesnika s BPH i LUTS-om, kao što raste i očekivano trajanje života muškaraca.

Nova poboljšanja u prevenciji i liječenju BPE, BPO i LUTS-a time postaju daljnji izazov i obaveza za urologe 21. stoljeća.

## Literatura

1. BERRY SJ, COFFEY DS, WALSH PC, EWING L. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984;132:474-9.
2. FENTER TC, NASLUND MJ, SHAH MB i sur. The cost of treating the 10 most prevalent diseases in men 50 years of age or older. *Am J Manag Care* 2006;4(Suppl):S90-S98.
3. CHAPPLE CR, ROEHRBORN CG. A shifted paradigm for the future understanding, evaluation and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. *Eur Urol* 2006;49:651-8.
4. MADERSBACHER S, ALIVIZATOS G, NORDLING J i sur. EAU 2004 guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines). *Eur Urol* 2004;46:547-54.
5. EAU Guidelines. Treatment of non-neurogenic male LUTS. Dostupno: [http://www.uroweb.org/gls/pdf/12\\_Male\\_LUTS.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/12_Male_LUTS.pdf). Accessed June 2011.
6. ABRAMS P, CARDOZO L, FALL M i sur. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21:167-78.
7. IRWIN DE, MILSOM I, HUNSKAAR S i sur. 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;50:1306-14.
8. AUA. Guideline on the management of BPH: 2010 update. Dostupno: [http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines/main-reports/bph-management/chap\\_1\\_GuidelineManagementof\(BPH\).pdf](http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines/main-reports/bph-management/chap_1_GuidelineManagementof(BPH).pdf). Accessed June 2011.
9. LEPOR H. Alpha blockers for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Rev Urol* 2007;9:181-90.
10. NASLUND MJ, MINER M. A review of the clinical efficacy and safety of 5alpha-reductase inhibitors for the enlarged prostate. *Clin Ther* 2007;29:17-25.
11. MADERSBACHER S, MARSZALEK M, LACKNER J, BERGER P, SCHATZL G. The long-term outcome of medical therapy for BPH. *Eur Urol* 2007;51:1522-33.

### Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Ivica Mokos, dr. med.

KBC Zagreb

Klinika za urologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

10000 Zagreb, Kišpatičeva 12

e-mail: [imokos@kbc-zagreb.hr](mailto:imokos@kbc-zagreb.hr)

### Primljeno/Received:

14. 1. 2012.

January 14, 2012

### Prihvaćeno/Accepted:

6. 2. 2012.

February 6, 2012