

Benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms



**Dr. Aleksandar
Timev, PhD, Dr.
Iskren Penkov**

Urology Clinic, UMHAT
"Alexandrovska",
Department of Urology,
Medical University of
Sofia, Bulgaria

Lower urinary tract symptoms caused by benign prostatic hyperplasia affect nearly 50% of men between 51-60 years of age and 90% of those over 80 years. The enlargement of the prostate is due to the high levels of 5-alpha dehydrotestosterone which is the active metabolite of testosterone. The diagnosis is based on several imaging, laboratory and instrumental tests. The treatment can be conservative and surgical depending on the severity of symptoms, presence of complications and comorbidities. The screening for prostate cancer is performed through annual PSA testing and is recommended in all men over 50 years of age.

keywords:

benign prostatic hyperplasia, prostate cancer, lower urinary tract symptoms (LUTS)

ДПХ И СИМПТОМИ ОТ СТРАНА НА ДОЛНИТЕ ПИКОЧНИ ПЪТИЩА



**д-р Александър
Тимев, дм, д-р
Искрен Пенков**

Клиника по урология,
УМБАЛ „Александров-
ска“ ЕАД, Катедра по
урология, МУ-София

Симптомите на долните пикочни пътища, причинени от доброкачествената простатна хиперплазия засягат около 50% от мъжете между 51-60 год. и 90% от мъжете над 80-годишна възраст. Увеличаването на размера на простатата е свързано с високи нива на 5-алфа-дехидротестостерон, който е активен метаболит на тестостерона. Диагностиката включва няколко образни, лабораторни и инструментални изследвания. Лечението може да бъде консервативно или хирургично, в зависимост от тежестта на симптомите, наличието на усложнения, както и коморбидитет. Скринингът за рака на простатата се извършва ежегодно чрез изследване на PSA при всички мъже над 50-годишна възраст.

Симптомите на голните пикочни пътища (СДПП) са често срещани при мъжете над 50-годишна възраст. Те отчитат комплексно патологичното взаимодействие между пикочния мехур, уретралния сфинктер и увеличената простатна жлеза. Основната причина за появата им е доброкачествената простатна хиперплазия (ДПХ).

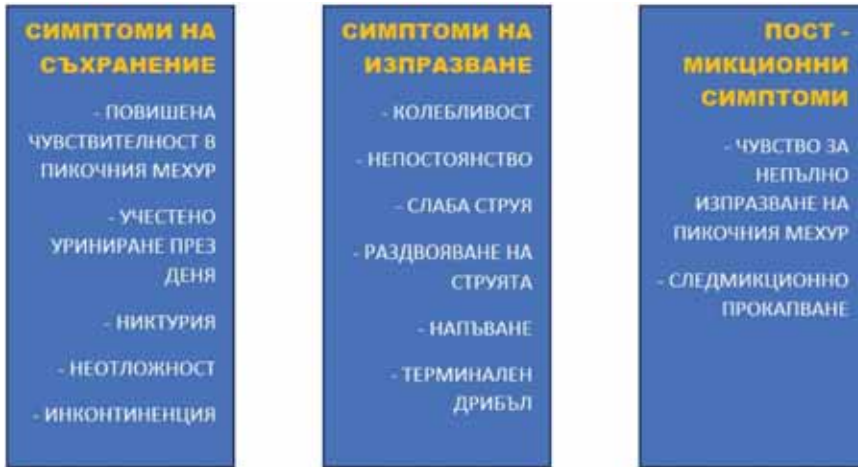
Други заболявания и състояния, отговорни за клиничната изява на симптоми от страна на ДПП са уретралните стриктури, простатният карцином, туморите на пикочния мехур, наличие на конкремент в пикочния мехур, свръхактивен пикочен мехур, инфекции на голния уринарен

тракт, неврологични заболявания (множествена склероза, Паркинсон), метаболитни нарушения и гр.

Симптомите на голните пикочни пътища се разделят на три групи (Фиг. 1). При повечето мъже е наличие смесена симптоматика – около 1/3 от пациентите имат оплаквания, отнасящи се към трите го-

Ключови думи:

доброкачествена
простатна
хиперплазия,
простатен
карцином, симптоми
на долните пикочни
пътища



Фигура 1:

Групи симптоми на долните пикочни пътища

респоменати групи. Общото между клиничните оплаквания е, че водят до драстично влошаване на качеството на живот във физически, психологичен и социален план.

ДПХ засяга около 50% от мъжете на възраст между 51-60 год.^[1] и 90% от тези над 80 год. Освен напредването на възрастта, други рискови фактори за простатна хиперплазия са генетичната предиспозиция, анамнеза за захарен диабет и сърдечно-съдова патология. ДПХ е състояние, което се характеризира с увеличаване на броя на епителни и стромални клетки на жлезата в пери-уретралната зона. Развитието на ДПХ е пряко зависимо от серумните нива на андрогенните хормони. 5-алфа дехидротестостеронът (ДХТ) е метаболит на тестостерона, синтезиран чрез действието на ензима 5-алфа редуктаза. Доказано е, че именно тестостеронът и ДХТ водят до хиперплазия на епителните и стромалните клетки на жлезата, свързвайки се с андрогенни рецептори в нуклеарната мембрана на клетките. Вследствие на клетъчната хиперплазия постепенно настъпват обструктивни промени,

клинично изявиени чрез симптоми на долните пикочни пътища. Обструкцията има две компоненти: механична (свързана с повишения обем на хиперплазиралата жлеза, оказваща механично влияние и стесняване на уретрата) и динамична (свързана с повишен тонус на гладката мускулатура на жлезата, чиято невромедияция се осъществява посредством алфа-адренергични рецептори). Вследствие на микция срещу повишено съпротивление, свързано с наличната обструкция, в стената на пикочния мехур настъпват структурни промени – хипертрофия на мехурната стена, отлагане на колаген и еластин между гладкомускулните влакна, поява на трабекулации. Този механизъм води до нарушения в комплайънса на пикочния мехур. Експериментално е доказана свръхактивност на пикочния мехур в състояние на обструкция. Повишаването на интравезикалното налягане води до исхемична генерация на неврони в пикочния мехур. Симптоматично това се изявява с повишена честота на уринирането, неотложност, urge – инконтиненция. Развитието на ДПХ може да протича безсимп-

томно за известен период от време, но в следствие да доведе до тежки увреждания на пикочо-отделителната система^[2]. Усложнения, които могат да настъпят в следствие на ненавременен започнат лечение са:

- **Формиране на конкременти в пикочния мехур** – образуват се в следствие на обструкцията в областта на мехурната шийка и са предпоставка за възникване на уринарна инфекция и макроскопска хематурия.
- **Рецидивиращи уроинфекции** – повишеното количество на остатъчна урина вследствие на недоизпразване на пикочния мехур е фактор за възникване на уринарни инфекции.
- **Макроскопска хематурия** – настъпва при руптура на разширени венозни съдове на хиперплазиралата простатна жлеза. В диференциалната диагноза на хематурията влизат туморите на пикочния мехур, хеморагичен цистит, кървене от бъбреците, уролитиазата.
- **Остра задръжка на урината** – настъпва внезапно, проявява се със супрапубична болка и тежест. Уринирането е невъзможно или се отделя незначително количество на капки (ischuria paradoxa). Ретенцията на урина е спешно състояние, което се преодолява чрез фиксиране на уретрален или супрапубичен катетър.
- **Увреждане на бъбреците** – в условията на хронична ретенция на урина и повишаване на налягането в пикочния мехур при ДПХ е възможна появата на гrenaжни смущения на бъбреците (хигронефроза). Прогресивните смущения на бъбречната функция могат да доведат до бъбречна недостатъч-

ност. Появяват се общо клинични симптоми на заболяването – отпадналост, безапетитие, загене, както и белези на изразената азотна задръжка – анемия, обща интоксикация на организма.

В диагнозата на СДПП място заемат анамнестични, лабораторни и инструментални методи. За точна и максимално обективна самооценка в клиничната практика е въведен международният простато-симптоматичен индекс (IPSS) – въпросник, включващ основните оплаквания на пациентите (Фиг. 2)^[3]. Чрез него симптомите на долните пикочни пътища се оценяват по скала от 1 до 5. Спрямо крайния сбор пациентите попадат в три групи: леко изразена симптоматика (0-7 т.); умерено изразена симптоматика (8-19 т.); тежко изразена симптоматика (19-35 т.). Сборът от IPSS е важен предиктор за риска от последваща необходимост от оперативно лечение на простатата^[4].

Ректалното туширане е физикален метод, посредством който се оценява големината, плътността, консистенцията и отношението на простатата спрямо околните тъкани.

При ДПХ жлезата е гладка, еластична, симетрично увеличена. Твърдата консистенция, както и наличието на възли са находка, суспектна за наличие на карцином на простатата.

Простатно-специфичният антиген (PSA) е гликопротеин, който се образува в епителните клетки на простатата. Неговата роля е свързана със скрининга на рака на простатата. Според препоръките на Европейската урологична асоциация, както и на Българското урологично дружество, е препоръчително изследването да се извършва

	Не	На 5-6 уринирания 1 път	Около 1 път на 3 уринирания	Около 1 път на 2 уринирания	Около 2 пъти на 3 уринирания	Почти винаги	Точки
Неспълно изпразване. Колко често през изтеклия месец сте имали чувството на неспълно изпразване на пикочния пехур след привършване на уринирането?	0	1	2	3	4	5	
Често уриниране. През изтеклия месец колко често се е случвало да уринирате през по-малко от 2 часа?	0	1	2	3	4	5	
Прекъсване на струята. През изтеклия месец колко често се е случвало по време на уриниране да прекъснете и да започнете отново?	0	1	2	3	4	5	
Неотложност. През изтеклия месец колко често сте срещали трудности при отлагне на уринирането?	0	1	2	3	4	5	
Слаба струя. През изтеклия месец колко често струята при уриниране е била слаба?	0	1	2	3	4	5	
Напрягане. През изтеклия месец колко често е трябвало да се напрягате, за да започнете да уринирате?	0	1	2	3	4	5	

	Не	1 път	2 пъти	3 пъти	4 пъти	5 или повече пъти	Точки
Нуктурия. През изтеклия месец колко пъти обикновено ставате да уринирате нощем?	0	1	2	3	4	5	
Международен Простатен Симптоматичен Индекс, общ брой точки							

фигура 2:
Международен симптоматичен простатен индекс



фигура 3:
Определяне на размера на простатната жлеза чрез ултразвуково изследване

ежегодно при мъже над 50 год. При високорисковата група пациенти, при които е налице фамилна обремененост, препоръките са скринингът да започне от 45-годишна възраст. Общоприетата референтна горна граница на туморния маркер на простатата е 4 ng/ml. Повишената стойност на PSA не поставя диагноза за рак на простатата. Злокачествен процес се доказва единствено чрез провеждане на трансректална/трансперинеална иглена биопсия. Ключов в диагностиката на карцинома на простатата е мултипараметричния ядреномагнитен резонанс (мпЯМР). Най-прецизният метод за диагностика на рака на простатата е т.нар. Fusion-биопсия, при която се използва едновременно образ от проведен ЯМР и динамичен образ от ултразвуково изследване. Повишаването на серумната стойност на маркера може да се дължи както на злокачествен процес, така и на нарастването на обема на жлезата при ДПХ или изразен възпалителен процес (простатит). С оглед оценката на настъпила бъбречна увреда в следствие на високостепенна обструкция и ретенция на урина при ДПХ, е уместно изследването на бъбречната функция. Проследяват се стойностите на серумен креатинин и урея. Лабораторно изследване на урина (тест-лента/седимент) се провежда в случаи на суспектна уроинфекция като усложнение на СДПП.

Основен образен метод за диагностика при СДПП е трансабдоминалната ехография (Фиг. 3). Посредством ултразвуковата диагностика се определят размерите на жлезата, количеството на остатъчна урина след микция, наличието на гренажни смущения на бъбреците. Данните от клинични проучвания показват, че голямото количество остатъч-

на урина при поставяне на диагнозата е свързано с повишен риск от прогресия на симптомите и остра задръжка на урина. Проследяването на количеството остатъчна урина е от важно значение при пациентите, приемащи антимукарини.

При ехографско изследване се оценява интравезикалната простатна протрузия (ИПП) – разстоянието между върха на средния лоб и мехурната шийка в средносагиталната равнина, измерено при обем на пикочния мехур от 150-200 ml. Доказана е връзка между ИПП и обема на простатата, детрузорната свърх-активност, мехурния комплайънс, детрузорното налягане, остатъчната урина и влошаване на максималния уринен дебит – Qmax. Доказано е също и значението на ИПП за резултата от свлягане на катетъра след първи епизод на остра задръжка на урина. Проучвания демонстрират, че ИПП е по-добър предиктор за обструкция спрямо PSA и обема на простатата^[5].

Друг основен инструментален метод за диагностичното гоуточняване е неинвазивното изследване урофлоуметрия. Изчислява се максималният уринен дебит за секунда (Qmax), при количество урина поне 150 ml. За норма се считат стойности над 15 ml/s. Нисък Qmax може да е в следствие на субвезикална обструкция, детрузорна хипоактивност или на недостатъчно напълнен пикочен мехур. Урофлоуметрията има ограничено значение като диагностичен тест, тъй като не позволява разграничаване на различните подлежащи механизми за СДПП. Специфичността ѝ може да се повиши при няколкократни изследвания. В практиката най-често се използва за мониториране на резултатите от лечението

и за съпоставка между симптомите и обективната находка.

Лечение

Лечението при СДПП поради ДПХ е комплексно и е пряко зависимо от степенята на изразеност на оплакванията, риска от прогресия и настъпилите усложнения.

Много от мъжете с леки до умерени симптоми от страна на голни пикочни пътища в следствие на ДПХ, които не смущават качеството им на живот, не се нуждаят от медикаментозно или хирургично лечение. Те подлежат на активно наблюдение, промяна в хранително-питейния режим и поведенческа терапия. Медикаментозна терапия се препоръчва при пациенти с умерени до тежки СДПП.

Алфа-адренорецепторни блокери (алфа-1 блокери)

Алфа-1 блокерите потискат ефекта на норадреналина върху гладката мускулатура на простатата и намаляват простатния тонус и обструкцията на изхода на пикочния мехур. Медикаментите от този клас са най-широко застъпени в лечението на СДПП поради бързото им начално действие и добра ефикасност. Те доказано водят до намаляване не само на симптомите на изпразване, но и на тези на съхранение при пациенти с ДПХ и подобряват уринирането^[6]. Най-честите странични ефекти са хипотония и ретроградна еякулация. Приемът им трябва да се преустанови преди хирургично лечение на катаракта.

Известни са три подтипа $\alpha 1$ -адренорецептори:

- $\alpha 1A$ – регулират контрактилитета на гладката мускулатура

на простатата, пикочния мехур, уретрата, семенните мехурчета и семепровода.

- α1B – регулират контрактилитета на гладката мускулатура на кръвоносните съдове.
- α1D – контролират назалната секреция; счита се, че имат влияние върху симптомите на пикочния мехур.

Най-често използвани в практиката са селективните алфа-1 блокери с продължително действие

- *Terazosin* (1992 г.) е първият дългодействащ алфа-1 блокер (2 mg, 5 mg, 10 mg).
- *Doxazosin* (1995 г.) е вторият дългодействащ алфа-1 блокер за лечение на ДПХ. Независимо от по-дългия му полуживот спрямо Terazosin клинично предимство не е установено в редица проучвания.
- *Tamsulosin* (1996 г.) е третият алфа-1 блокер, одобрен от FDA за лечение на ДПХ. Той е първият подтип селективен алфа-1 антагонист и проявява приблизително 10 пъти по-висока селективност за α1a спрямо α1b рецепторите.
- *Sildenafil* – проявява най-висока селективност за α1a спрямо α1b рецепторите.

5-алфа редуктазни инхибитори

5-алфа редуктазните инхибитори блокират превръщането на тестостерона в дехидротестостерон, който е основният андроген, отговорен за простатния растеж. Ензимът 5-алфа редуктаза има две изоформи: тип 1 – с основна активност в кожата и черния дроб, и тип 2 – с основна активност в простатата. В клиничната практика са познати два препарата: финастерид – ин-

хибиращ основно 5-алфа редуктаза тип 2, и дутастерид – инхибиращ и двете изоформи на ензима. Лечението с тези препарати за шест до дванадесет месеца предизвиква апоптоза на епителните клетки в простатата, което води до намаляване на обема на жлезата с около 18-28% и съответно до намаляване на механичната компонента на обструкцията. Серумните нива на PSA също намаляват с около 50%. Странични ефекти се наблюдават сравнително рядко (при около 5% от пациентите), като най-честите от тях са понижено либидо, еректилна дисфункция и намалено количество на еякулата.

Комбинираната терапия с алфа-блокери и 5-алфа редуктазен инхибитор е показана при пациенти с умерени до тежки СДПП и повишен риск от прогресия (напр. простатен обем >40 ml)^[7].

Антимускарини

Детрузорът на пикочния мехур се инервира от парасимпатиковата нервна система чрез разположените в него М-холинорецептори, основно подтипове М2 и М3. Блокирането на тези рецептори потиска контракциите на детрузора, което води до намаляване на оплакванията от учестено уриниране, неотложност и „urge“ инконтиненция, т.е. симптомите на съхранение^[8]. Регистрирани са няколко препарата: darifenacin hydrobromide (darifenacin); fesoterodine fumarate (fesoterodine); oxybutynin hydrochloride (oxybutynin); propiverine hydrochloride (propiverine); solifenacin succinate (solifenacin); tolterodine tartrate (tolterodine); и trospium chloride. Най-честите странични ефекти са: сухота в устата и конституция. Трябва да се прилагат с

повишено внимание в случаите с голямо количество остатъчна урина (>150 ml) поради риск от остра задръжка на урината.

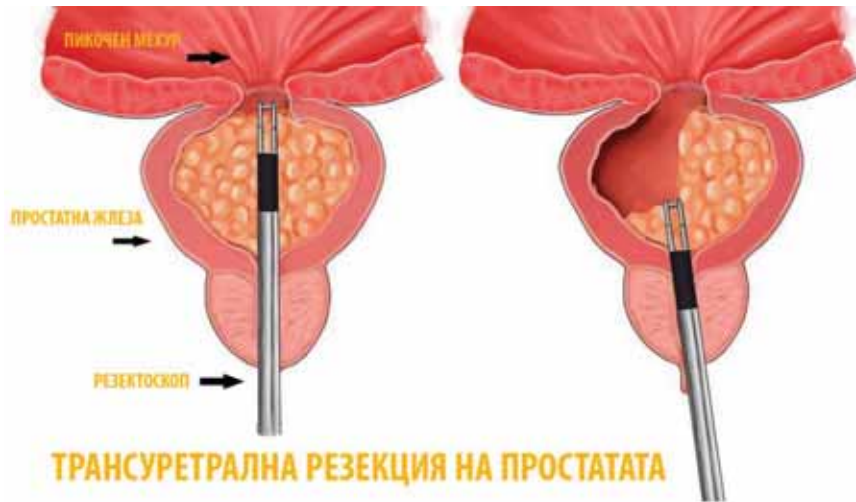
Бета-3 агонисти (Mirabegron 50 mg)

В гладките мускулни влакна на детрузора на пикочния мехур са разположени бета-2 адренорецептори. Тяхната стимулация подобрява мехурната релаксация, което води до намаляване на симптомите на съхранение като учестено уриниране, неотложност и „urge“ инконтиненция^[9].

Фосфодиестеразни 5 инхибитори

Намаляват тонуса на гладкомускулните влакна на детрузора, простата и уретрата посредством увеличаване на вътреклетъчния цикличен гуанозинмонофосфат. При продължителен прием подобряват кръвоснабдяването на долните пикочни пътища и потискат хроничните възпалителни процеси в простатата и пикочния мехур^[10]. Цялостният им механизъм на действие за подобряване на СДПП все още не е изяснен. В клиничната практика се използва Tadalafil 5 mg в еднократен дневен прием, като подобрение на оплакванията е отчетено в около 22-37% от пациентите.

Редица фитопрепарати също намират място в лечението на СДПП, свързани с ДПХ. Поради голямото им продуктово разнообразие и липсата на големи проучвания за отделните препарати е трудно да се оцени техният ефект. Най-разпространени са препаратите, съдържащи *Sergenoa repens* (Saw palmetto) и *Prunus Africana*.



Фигура 4:

Трансуретрална резекция на простатата

Оперативно лечение на ДПХ

Хирургичното лечение е показано при пациенти с изразени СДПП, при които медикаментозната терапия не е довела до подобряване на оплакванията. Други индикации са: рецидивираща остра задръжка на урина, увреждане на горните пикочни пътища (ретенция под високо налягане), чести уроинфекции, конкременти в пикочния мехур, рецидивираща макроскопска хематурия с простатен произход.

В съвременната урологична практика при повечето пациенти с ДПХ, подлежащи на оперативно лечение, интервенцията се извършва посредством различните видове минимално-инвазивни техники – трансуретрална хирургия на простатата: трансуретрална инцизия на простатата (при жлези с обем <30 ml), трансуретрална моно- или биполярна резекция/вапоаризация на простатата (Фиг. 4), трансуретрална лазерна вапоррезекция или трансуретрална лазерна енуклеация^[11]. Най-често използваните лазери са

Holmium YAG и Thulium. Трансуретралната енукекция е показана в случаите на големи по размери простати (обем >100 ml)^[12]. При всичките техники са налице минимален процент усложнения и възстановяването на пациентите е в рамките на 2-3 дни след процедурата.

Класическите отворени операции при ДПХ през годините постепенно отстъпват водещата си роля на минимално-инвазивните техники, но трябва да бъдат познани от уролозите, тъй като в някои случаи са единствен метод на избор: големи по размер простати (обем >100 ml), невъзможност за извършване на трансуретрална хирургия поради напр. ограничена абдукция на бедрата; прекалено дълга уретра и невъзможност за достигане на резектоскопа до простатата; наличие на големи по размери мехурни конкременти, които не могат да се отстранят ендоскопски.

Супрапубична (трансвезикална) простатектомия (операция на Freyer) е подходяща при простати с изразен интравезикален дял^[13]. Простатна-

та тъкан се енуклеира дигитално чрез отваряне на пикочния мехур.

Ретропубична простатектомия (Операция на Millin) – техниката е анатомично по-прецизна спрямо трансвезикалната простатектомия. Позволява по-добра видимост на простатната кухина, по-добър контрол върху кръвенето и по-прецизно освобождаване на уретрата, което намалява риска от инконтиненция. Простатната тъкан се енуклеира като се прави разрез по предната повърхност на простатната капсула. Коагулацията на кръвящите участъци и последващият шев на капсулата осигуряват отлична хемостаза. ■

Книгопис:

- Kim, EH; Larson, JA, Andriole, GL (2016). "Management of Benign Prostatic Hyperplasia". Annual Review of Medicine (Review). 67: 137–51.
- Oelke, M., et al. Can we identify men who will have complications from benign prostatic obstruction (BPO)? ICI-RS 2011. Neurourol Urodyn, 2012. 31: 322.
- De la Rosette JJ, Alivizatos G, Madersbacher S, et al. EAU guidelines on benign prostatic hyperplasia (BPH) (2001) Eur Urol 40:256.
- Roehrborn, C.G., McConnell, J.D., Saltzman, B, et al. – Storage (irritative) and voiding (obstructive) symptoms as predictors of benign prostatic hyperplasia progression and related outcomes – Eur.Urol., 2002, 42, 1, 1–6.
- Lim, K.B., et al. Comparison of intravesical prostatic protrusion, prostate volume and serum prostatic-specific antigen in the evaluation of bladder outlet obstruction. Int J Urol, (2006). 13: 1509.
- Djavan, B., et al. State of the art on the efficacy and tolerability of alpha-1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. Urology, 2004. 64: 1081.
- Roehrborn, C.G., 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: 123.
- Chapple, C.R., et al. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. Eur Urol, 2006. 49: 651.
- Chapple, C.R., et al. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a beta(3)-adrenoceptor agonist, in overactive bladder. Eur Urol, 2013. 63: 296.
- Gacci, 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: 994.
- Kumar, N., et al. Prospective Randomized Comparison of Monopolar TURP, Bipolar TURP and Photoselective Vaporization of the Prostate in Patients with Benign Prostatic Obstruction: 36 Months Outcome. LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms, 2018. 10: 17.
- Lin, Y., et al. Transurethral enucleation of the prostate versus transvesical open prostatectomy for large benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. World J Urol, 2016. 34: 1207.
- P Panchev, K Yanev, M Georgiev, P Simeonov, Kumanov Kh A modification of Freyer's typical prostatectomy Khirurgia 56 (2), 24-25, 2000.