

Farmakoterapija benigne hiperplazija prostate

Farmakoterapija herpes zoster

Katedra za farmakologiju, toksikologiju i kliničku
farmakologiju

Nezic L, Vujic Aleksic V.



УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ
UNIVERSITY OF BANJA LUKA
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
FACULTY OF MEDICINE



Benigna hiperplazija prostate



- Benigna hiperplazija prostate (*Benign Prostatic Hyperplasia-BPH*) definiše se kao benigno (nekancerozno) povećanje prostate uzrokovano rastom novih ćelija prostate
- Veoma često oboljenje starijih muškaraca. Kod 45-90% muškaraca između 50 i 80 godina uočavaju se histološki znaci benigne hiperplazije prostate
- Diferencijalna dijagnoza: karcinom prostate, akutni i hronični prostatitis, striktura uretre, neurogena bešika.
- BHP je histološka dijagnoza, na osnovu nalaza hiperplastičnog procesa uglavnom u prelaznoj zoni prostate (umnažavanje žljezdanog epitela i strome, odnosno, kolagena i glatkih mišićnih vlakana). Za razliku od BHP karcinom prostate se razvija u perifernoj zoni prostate.



Benigna hiperplazija prostate (BHP)-klinička slika

- “Sindrom prostatizma” obuhvata subjektivne i objektivne smetnje u toku mokrenja, uzrokovane promjenama na vratu mokraćne bešike i u prostati i obuhvata opstruktivne, iritativne (iritacione) i postmikcione simptome.
- **Iritativni simptomi:** uslovljeni nestabilnošću detrusora (mišićnog sloja mokraćne bešike) i manifestuju se polakiurijom, nokturijom, inkontinencijom i imperativnim (urgentnim) mikcijama.
- **Opstruktivni simptomi:** uslovljeni mehaničkom ili dinamičkom smetnjom na vratu mokraćne bešike ili u prostatičnoj uretri. Manifestuju se čekanjem na početak mlaza, slabim urinarnim mlazom, prekidom mlaza, napinjanje kod mokrenja, mokrenjem u kapima.
- **Postmikcioni simptomi:** kapanjem na kraju mokrenja i utiskom neispražnjenosti mokraćne bešike.

BHP-klinički tok

- **I stadijum (gradus I):** nokturiya, polakiuriya, čekanje na mlaz, slab mlaz i urgentne mikcije. Rezidualni urin (zaostali urin nakon mikcije izmjeren ehosonografski) nije veći od 50-100 ml.
- **II stadijum (gradus II):** Rezidualni urin iznosi preko 100 ml. Subjektivni i objektivni znaci su izraženiji, posebno opstruktivni simptomi.
- **III stadijum (gradus III):** faza “asistolije bešike”. Bešika je distendirana, rezidualni urin premašuje fiziološki kapacitet mokraćne bešike (300 ml). Opstruktivne smetnje su izrazite, može doći do mokrenja u kapima ili nekontrolisanog mokrenja u toku noći (“ischiuria paradoxa”), a u težim slučajevima zbog dilatacije kanalnog sistema bubrega može se javiti i renalna insuficijencija (reverzibilna ili ireverzibilna).

BHP-komplikacije

- Veličina prostate nije uvijek nužno povezana sa težinom simptoma (npr. velika prostata može uzrokovati manje urinarne simptome).

Komplikacije neliječene BHP su:

- Infekcije urinarnog sistema (rezidualni urin, ascedentne infekcije)
- Kalkuloza (rezidualni urin omogućava razmnožavanje bakterija i odlaganje mineralnih depozita)
- Kompletna retencija urina, hidronefroza i hronična renalna insuficijencije.

BHP-dijagnostika

- Anamneza i *International Prostate Symptome Score (IPSS)*-ukazuje na težinu simptoma.
- Digitorektalni pregled.
- Laboratorijske analize: urin, ukupni PSA (tPSA)-obavezno; urea, kreatinin, kompletna krvna slika, sedimentacija eritrocita, jonogram, glikemija, klirens kreatinina-po potrebi.
- Transabdominalna ehosonografija
- Ostale pretrage: endoskopsko (uretrocistoskopija) i urodinamsko ispitivanje („uroflow“, cistometrija), radiografija i intravenska urografija, CT, NMR



BHP-cilj liječenja

- Ublažavanje simptoma donjeg urinarnog trakta
- Poboljšanje kvalitet života
- Preveniranje komplikacija kao što su urinarna retencija ili dilatacija gornjeg urinarnog trakta

Većina pacijenata se zbrinjava konzervativno, a samo 10% operativno.

* Za usmeni ispit iz Kliničke farmakologije je neophodno ponoviti farmakologiju (mehanizam djelovanja, indikacije, neželjene reakcije) svih grupa lijekova koje se koriste u liječenju BHP. Literatura: Farmakologija, Varagić-Milošević.

BHP-konzervativni tretman



- Aktivno praćenje (ekspektativan stav) ili “**oprezno čekanje**” (*Watchful Waiting*)-ako **pacijent ima uvećanje prostate sa blagim** skorom od 1 do 10 ili odsutnim simptomima, bez klinički izražene opstrukcije i bez komplikacija, savjetuje mu se da obavlja kontrole 1-2 puta godišnje (IPSS, pregled mokraće i krvi, ukupni PSA-jednom godišnje, UZV, rektalni pregled prostate i mjerenje rezidualnog urina)
- Ishrana bogata vitaminima, umjerena fizička aktivnost, suzdržavanje od mokrenja („treniranje mokraćne bešike“), izbjegavanje unosa velikih količina tečnosti odjednom ili pred spavanje ili na javnom mjestu, izbjegavanje većeg unosa kafe i alkohola (diuretski efekat), izbjegavanje hladnoće, distrakcione tehnike (mentalne tehnike kojima se smanjuje pomisao na potrebu mokrenja, itd.)



BHP-medikamentozno liječenje

- Primjenjuje se kod svih pacijenata koji nemaju apsolutnu indikaciju za operaciju, odnosno, imaju umjereno izražene simptome BHP.
- Najpodesniji su pacijenti kod kojih je kliničkim metodama ustanovljeno postojanje BPH sa umjerenim skorom od 10 do 20 ili izraženim od 20 do 35, simptomima prostatizma, bez značajne opstrukcije i bez komplikacija .

- **Vrste medikamentnog liječenja BHP:**

Nehormonski medikamentni tretman

Hormonska terapija

Antiholinergici

Fitoterapija

- Operativno liječenje indikovano je samo u slučaju neuspjele medikamentozne terapije odnosno razvoja komplikacija BHP. Hirurško liječenje sastoji se od endoskopske transuretralne resekcije prostate, prostatektomije i minimalno invazivnih zahvata poput transuretralne ablacije prostatom iglom ili termoterapijom ili postavljanje uretralnih stentova.



BHP-nehormonsko liječenje (1)

ANTIMIKROBNI LIJEKOVI

- (ko-trimoksazol, doksiciklin, ciprofloksacin, ofloksacin, eritromicin, sitemski simptomi npr. akutne infekcije –parentralni primjena antibiotika)
- Primjena opravdana kod postojeće infekcije urotrakta, a prema nalazu urina, urinokulture i antibiograma.
- Kod postojanja značajnog rezidualnog urina efikasnost medikamenata je slaba.
- Pogledati tematsku jedinicu Farmakoterapija urinarnih infekcija.



BHP-nehormonsko liječenje (2)

ALFA 1 BLOKATORI

- Vežu se selektivno i kompetitivno za postsinaptičke $\alpha 1$ receptore, te relaksiraju glatke mišiće u prostati (kapsula i mišićno tkivo), mokraćnom mjehuru (*detrusor vesicae urinae* i vrat) i relaksiraju mišiće uretre, i time povećavaju protok urina olakšavaju mokrenje. Najzastupljeniji $\alpha 1$ u urogenitalnom sistemu su podtipovi A i D.
- Ovi lijekovi smanjuju opstruktivne i iritativne simptome BHP i brzo dovode do efekta (nakon nekoliko sati ili dana). Ne dovode do smanjenja prostate niti sprečavaju nastanak akutne retencije urina.
- Mogu biti **neselektivni – djeluju na $\alpha 1$ i u krvnim sudovima (prazosin, terazosin, doksazosin) i uroselektivni (tamsulozin i silodozin).**
- Neselektivni alfa 1 blokatori dovode do omaglice, vrtoglavice, ošamućenosti, tahikardije odnosno posturalne hipotenzije. Doze je potrebno postepeno povećavati (npr. početno 1 mg/dan doksazosina sa povećanjem doze nakon 5-7 dana) i uzimati lijek prije spavanja.
- Ne utiču na libido.



BHP-nehormonsko liječenje (3)

ALFA 1 BLOKATORI

- Tamsulozin i silodozin imaju veći afinitet za prostatične receptore (selektivni za $\alpha 1A$ i $\alpha 1D$, odnosno za $\alpha 1D$) i ne izaziva gore navedene neželjene reakcije (NRL).
- U svakodnevnoj urološkoj praksi koristimo ih kod pacijenata s umjerenim ili jakim simptomima i prostatom do 40 ml, a gdje želimo postići brzi odgovor na terapiju.
- S obzirom na brzo djelovanje, dobru efikasnost te mali broj NRL ovi lijekovi su najraširenija terapija BPH-a.
- **Najčešće korišteni selektivni α blokatori su tamsulozin (0,4 mg dnevno) i silodozin (8 mg dnevno).**
- Kod pacijenata koji imaju povišeni krvni tlak može se terapija započeti s doksazosinom (2 – 4 mg dnevno).

BHP-nehormonsko liječenje (4)

- Kod primjene alfa blokatora, kontrolni pregled treba izvršiti nakon 6 nedelja od početka terapije, da bi se odredili pozitivni efekti terapije.
- U slučaju pozitivnog kliničkog odgovora, terapiju treba nastaviti, a kontrole vršiti svakih šest mjeseci (pregled urologa koji određuje dužinu terapije).
- Od kontrolnih pretraga treba odrediti IPSS, odrediti ukupni PSA (jednom godišnje, po potrebi i ranije), ehosonografija urotrakta i odrediti količinu rezidualnog urina, a u uslovima gdje je moguće i urofloumetriju.

BHP-hormonsko liječenje (1)

- Predstavnicima su inhibitori 5-alfa reduktaze (finasterid-inhibitor tip 1) i dutasterid (finasterid-inhibitor tip 1 i 2 reduktaze).
- Hormonska terapija zasniva se na činjenici da dugotrajnim dejstvom testosterona dolazi do razvoja BPH. Primarni hormonski stimulans u BHP je dihidrotestosteron (DHT, 10x jači mitogen od testosterona), stvara se u stromalnim ćelijama iz cirkulišućeg testosterona pod djelovanjem 5-alfa reduktaze i stimuliše proliferaciju stromalnih i epitelnih ćelija prostate.
- Inhibitori 5-alfareduktaze dovode do snižavanja vrijednosti ukupnog PSA, čak i u slučaju da postoji karcinom prostate. Zbog toga je obavezno određivanje nivoa ukupnog PSA prije početka terapije sa inhibitorima 5-alfa reduktaze.
- Smanjuju simptome BHP, veličinu prostate i sprečavaju nastanak akutne retencije urina.

BHP-hormonsko liječenje (2)

- **Klinička efikasnost ovih lijekova vidljiva je nakon minimalno 6 – 12 mjeseci**, a nakon 2 – 4 godine liječenja, smanjuju IPSS za 15 – 30 %, smanjuju volumen prostate za 18 – 28 % i povećavaju maksimalni protok urina mjeren mikciometrijom (Qmax) za 1,5 – 2,0 ml/s.
- Studije se pokazale kako je njihova značajna samo kod prostata koje su veće od 40 ml (finasterid) odnosno 30 ml (dutasterid).
- Neželjene reakcije fina- i dutasterida su: erektilna disfunkcija, smanjen libido, smanjen ejakulat i ginekomastija (rijetko), pojačano znojenje, urtikarija, svrbež i osip. NRL u seksualnoj sferi se smanjuju trajanjem primjene ovih lijekova.

BHP-hormonsko liječenje (3)

- Kod primjene inhibitora 5-alfa reduktaze kontrolni pregled treba izvršiti nakon 12 nedjelja od početka terapije, a u slučaju povoljnog kliničkog odgovora terapiju nastaviti, a kontrole vršiti svakih 6 mjeseci (pregled urologa koji određuje dužinu terapije).
- Od kontrolnih pretraga treba odrediti IPSS, odrediti ukupni PSA (jednom godišnje, po potrebi i ranije), ehosonografija urotrakta i odrediti količinu rezidualnog urina, a u uslovima gdje je moguće i urofloumetriju.

BHP-kombinovano liječenje

- Pod kombinovanom terapijom podrazumijevamo istovremenu terapiju: **alfa blokatorima (tamsulozin, ali i doksazosin, prazosin) i inhibitorima 5-alfa reduktaze (fina-, dutasterid).**
- Cilj ove terapije je da se dovede do brzog smanjenja IPSS, odnosno, progresije bolesti i istovremeno i do smanjenja tegoba, te da se nastalo poboljšanje održi duži vremenski period.

BHP-drugi lijekovi i fitoterapija

- **Tolterodin i trospijum su antiholinergici** koji blokiraju muskarinske receptore (M2 i M3) u mokraćnoj bešici, a naročito M3 u detrusoru, značajno više nego u pljuvačnim žlijezdama. Olakšavaju simptomatologiju i smanjuju urgenciju za uriniranjem. Primjenjuju se samo kod iritativnih simptoma usljed hiperaktivnosti mokraćnog mjehura, eventualno kod malih prostata do 40 ml.
- **Inhibitori fosfodiesteraze-5** (tadalafil a 5mg) – relaksacija mokraćne bešike, prostate i uretre. Smanjuje opstruktivne iritativne simptome, ali se ne smije kombinovati sa alfa-blokatorima, nitratima niti primjenjivati kod pacijenata nakon akutnog infarkta miokarda (do 3 mjeseca), moždanog udara i ishemijske bolesti srca. Tadalafil može doprinijeti redukciji simptoma iritacije i ospstrukcije kod pacijenata sa erektilnom disfunkcijom.
- **Fitoterapija (biljni suplementi)** - popularni, mogu olakšati neke simptome, ali se ne nalaze u vodičima za liječenje BHP.

Testerasta palma (*Serenoe repens*) – popularan suplement, koji je u odnosu na placebo pokazao efikasnost u liječenju simptoma BHP.

BHP-interakcije lijekova



- Budući da je razvoj BHP udružena sa starenjem i prisustvom brojnih komorbiditeta, kod ovih pacijenata se mogu očekivati klinički značajne interakcije lijekova.

Interakcije lijekova koji se koriste u liječenju BHP

- Prazosin, a naročito doksazoksin i drugi α -blokatori (uključujući i tamsulozin) u kombinaciji sa inhibitorima fosfodiesteraze-5 (sildenafil i dr.), antagonistima Ca kanala (npr. amlodipin), ali i sa β -blokatorima – snažan hipotenzivni efekat.
- Kombinacija **tamsulozina i drugih drugih α -blokatora sa klaritromicinom (inhibitor CYP3A4)** dovodi do porasta njihove koncentracije u plazmi i izraženog hipotenzivnog efekta i drugih NRL.
- Doksazoksin i tamsulozin – neracionalna kombinacija (oba α -blokatori) koja može izazvati snažnu hipotenziju i sinkopu.

Farmakoterapija herpes zoster – Patogeneza

- Akutni posteriorni ganglionitis
- Herpes zoster posljedica je reaktivacije varicella–zoster virusa koji se nalazi latentan u posteriornim ganglijima dorzalnih korjenova kičmene moždine.
- Herpes zoster reaktivacija virusa iz latentne faze.
- Kod herpes zoster se nalazi upala ganglija senzornih korijena, te kože zahvaćenog dermatoma, a katkad stražnjih i prednjih rogova sive mase, meningi i dorzalnih i ventralnih korjenova.
- Manifestuje unilateralno grupisanim mjehurićima na eritematoznoj osnovi, u pravcu prostiranja kranijalnog ili spinalnog nerva na koži.



Herpes zoster – razvoj bolesti



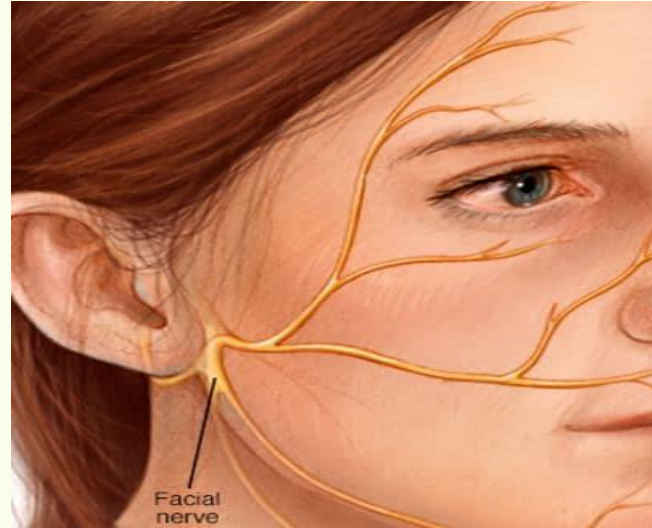
- Bolest je praćena bolovima različitog intenziteta i otokom regionalnih limfnih žlijezda.
- Bolovi su jače izraženi kod starijih, imunokompromitovanih osoba, dok kod mlađih osoba i djece bolova obično nema. Može trajati i nekoliko mjeseci poslije povlačenja kožnih bolesti i uzrokovati razvoj depresije ili anksioznosti.
- Herpes zoster se može proširiti na druge regije kože, kao i na visceralne organe, pogotovo u imunokompromitiranih bolesnika.

Klinična slika herpes zoster

- Bolest počinje parestezijama, probadanjem, štipanjem, žarenjem ili bolom drukčijeg karaktera u zahvaćenoj regiji, a nakon 2 do 3 dana pojavljuju se kožne promjene.
- Akutna erupcija grupisanih mjehurića, najčešće unilateralno do medijalne linije, u predjelu dermatoma inervisanog jednim ili više spinalnih ili kranijalnih nerava.
- Mjehurići su u početku ispunjeni bistrim sadržajem, potom se brzo zamute
- Najčešća lokalizacija: trup, lice, rjeđe ekstremiteti
- Ponekad se može javiti samo segmentalna neuralgija bez kožnih promjena (Zoster sine herpete).
- Zahvaćeni areal je hiperestetičan i bol može biti vrlo jaka. Kožne promjene ostaju nepromijenjene obično nekoliko dana ili sedmica.

Teži oblici herpes zostera i simptomi

- **Zoster ophtalmicus**
(konjuktivitis, retinitis, uveitis, ptoza.
- **Zoster oticus** (kada je povezan sa paralizom lica-Ramsay Hunt syndrom)-mučnina, povraćanje, tinitus, gluhoća.
- **Generalizovani herpes zoster**
(kod maligne bolesti, AIDS)
- **Hemoragični, bulozni, gangrenozni oblici.**



Komplikacije herpes zoster

- Postzosterična neuralgija (najčešća, jak perzistirajući bol koji traje >mjesec dana nakon povlačenja kožnih promjena, može trajati nedjeljama i mjesecima, kod 10-15% pacijenata refrakteran na terapiju)
- Aseptički meningoencefalitis
- Superinfekcija kožnih promjena
- Hepatitis/pneumonitis
- Periferna motorna slabost/segmentalni mielitis.

Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza

- **Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke slike i simptoma bolesti**

- **Diferencijalna dijagnoza:**

Zosteriformni herpes simpleks

Kontaktни dermatitis

Vezikulozni impetigo

Pleuritis, infarkt, holecistitis, bubrežna kolika (za zoster sine herpete)

* Za usmeni ispit iz Kliničke farmakologije je neophodno ponoviti farmakologiju (mehanizam djelovanja, indikacije, neželjene reakcije) svih grupa lijekova koje se koriste u liječenju Herpes zostera. Literatura: Farmakologija, Varagić-Milošević.



Liječenje herpes zostera

- **Lokalna terapija** (hladni oblozi, mixtura agitanda sa anestezinom, antibiotske masti kod superinfekcije).
 - **Antivirolici** (famciklovir, valaciklovir, aciklovir) - peroralna primjena što prije, najbolje 48-72h od pojave kožnih simptoma;
 - Smanjuju trajanje bolesti i intenzitet bola u akutnoj fazi, potrebu za analgeticima, redukuju broj očnih komplikacija i ublažava i postherpetičnu neuralgiju
1. Bolja efikasnost sa famciklovirom, 3×500 mg per os 7 dana lii valaciklovirom 3×1 g per os 7 dana.
 2. Aciklovir 800 mg per os 5x dnevno, 7 -10 dana, a munosuprimiranima aciklovir dati parenteralno, 10 mg/kg iv. 3×/dan, 7 dana. Oprez i kontrola renalne funkcije.
- Aciklovir se može u obliku masti ili kapi primijeniti i na promjene na koži i oku.
 - **Kontraindikacije:** leukopenija, imunodeficijencije, AIDS, teške autoimune bolesti, kontinuirana kortikosteroidna terapija ili hemioterapija. Relativne kontraindikacije: stariji od 60 godina.



Liječenje herpes zostera

• Analgezija

Paracetamol i NSAIL-i su **lijekovi prvog izbora** kojima treba pokušati smanjiti bolove.

Počinje se sa dovoljno visokim dozama paracetamola (4x1 g/dan; ne više od 6 g u toku dana), samostalno ili u kombinaciji sa nekim od nesteroidnih antiinflamatornih lijekova (NSAIL) kao što su:

ibuprofen	2-3 puta 400-800 mg/dan; ili
-----------	------------------------------

ketoprofen	2 puta 50-150 mg/dan; ili
------------	---------------------------

diklofenak	2-3 puta 50 mg/dan.
------------	---------------------

Istovremena primjena paracetamola i nekog od NSAIL djeluje sinergistički.



Liječenje herpes zoster

- **Analgezija – koanalgetici lijekovi za neuropatsku bol**
- **Triciklični antidepresivi** (amitriptilin)

Amitriptilin je lijek izbora ukoliko nema odgovora na NSAID.

Doza *amitriptilina*: 25 do 50 mg uveče. Individualno se može povećati do 150 mg dnevno. NRL: suhoća usta, omaglice, vrtoglavice, tahikardija, palpitacije, aritmije, retencija urina. Kontraindikacije: aritmije.

- **Antikonvulzivi** (karbamazepin ili gabapentin)
- *Karbamazepin* daje se u težim slučajevima. Doza: početi sa 1x100 mg uveče, zatim svaka tri dana povećavati za 100 mg do doze 3x200. Ukoliko nema terapijskog odgovora jednu nedjelju nakon terapije punom dozom, lijek obustaviti. NRL: agranulocitoza, pospanost. Preporuka: kontrola KKS.
- Mogu se razmotriti i opijatni analgetici (tramadol) ili kombinacija tramadol+paracetamol (37.5 mg+325 mg) 3x1 tableta.
- **Kompleks vitamina B** (B1, B6, B12) - per os.
- **Lokalno – preparati** (npr. Flasteri) sa kapasaicnom ili lidokainom.

Liječenje herpes zoster

- **Kortikosteroidi**

- Ne postoji jasan stav oko primjene kortikosteroida u liječenju herpes zoster. Smatra se da redukuju akutnu zosteričnu bol, dok je prevencija postherpetičke neuralgije upitna.
- Preporučuje se *prednizolon* od 30 do 60 mg oralno, 7 dana sa sukcesivnim smanjenjem doze, nekoliko nedjelja, a daju se zajedno sa antivirotikom. Obavezna konsultacija dermatologa, naročito kod težih oblika herpes zoster.
- Konsultacije otorinolaringologa i oftalmologa također potrebne zavisno od lokalizacije bolesti , težine kliničke slike i toka.

Herpes zoster-napomene

- Bolesnici sa herpes zosterom su zarazni.
- Kod nekomplikovanog herpes zostera, virus može biti izolovan do sedam dana od pojave promjena na koži, a kod imunokompromitovanih znatno duže.
- Oboljeli trebaju izbjegavati kontakt sa djecom, osobama koje primaju citostatike, sistemske kortikosteroidne lijekove i trudnicama.
- U slučaju infekcije Herpes zosterom u trudnoći, naročito u prvom trimestru, kad se u oko 25% slučajeva može javiti malformacija ploda, obavezna je konsultacija ginekologa.



Hvala na pažnji



УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ
UNIVERSITY OF BANJA LUKA
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
FACULTY OF MEDICINE

