

UNIVERSITATEA „OVIDIUS” DIN CONSTANȚA

ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ

DOMENIUL DE DOCTORAT MEDICINĂ

**CONTRIBUȚII ASUPRA TRATAMENTULUI MEDICAL
ÎN HIPERTROFIA BENIGNĂ DE PROSTATĂ**

**REZUMAT
TEZĂ DE DOCTORAT**

Conducător de doctorat

Prof.univ.dr. Viorel TODE

Student-doctorand

Diamantis Georgios

CONSTANȚA

2014

Contribuții asupra tratamentului medical în hipertrofia benignă de prostată

*Mulțumesc pentru sprijinul acordat în realizarea acestei lucrări
domnului Prof. Dr. Viorel Tode, coordonatorul științific,
colectivului medical al Cabinetului de Urologie al Policlinicii Athens Eye Hospital –
Atena, Grecia pentru furnizarea datelor medicale solicitate,
și, nu în ultimul rând, familiei mele pentru ajutorul moral și material.*

Autorul

Contribuții asupra tratamentului medical în hipertrofia benignă de prostată

Cuprins

Introducere

Lista abrevierilor utilizate în text

Partea I STADIUL ACTUAL AL CUNOȘTINȚELOR DESPRE HIPERTROFIA
BENIGNĂ DE PROSTATĂ

INTEGRARE CLINICĂ ȘI TERAPEUTICĂ

Capitolul I Elemente de embriologie, anatomie, histo-fiziologie prostatică

I.1 Dezvoltarea prostatei

I.2. Anatomia prostatei

I.3. Histofiziologia prostatei

Bibliografie selectivă

Capitolul II Hiperplazia benignă de prostată

II.1. Etiologia hiperplaziei benigne de prostată

II.1.1. Hiperplazia

II.1.2. Rolul androgenilor

II.1.3. Rolul estrogenilor

II.1.4. Teoria alterării echilibrului între proliferarea și moartea celulelor

II.1.5. Teoria interacțiunii dintre stroma și țesutul glandular

II.1.6. Factorii genetici și familiali

II.1.7. Factorii de creștere. Rolul potențial al celulelor inflamatorii prostatice

II.2. Epidemiologia hipertrofiei benigne de prostată

Contribuții asupra tratamentului medical în hipertrofia benignă de prostată

II.2.1. Prevalență

II.2.2. Evoluția naturală a hipertrofiei benigne de prostată

II.3. Fiziopatologia hipertrofiei benigne de prostată

II.4. Anatomia patologică a hipertrofiei benigne de prostată

II.5. Diagnosticul clinic

Simptomatologia clinică

Examenul clinic

II.6. Examinări complementare paraclinice imagistice

Investigațiile endoscopice

Examinări de laborator (serologice)

Bibliografie selectivă

Capitolul III Principii terapeutice aplicabile hipertrofiei benigne de prostată

Tratamentul medical

Tratamentul chirurgical

Bibliografie selectivă

Partea II CONTRIBUȚII PERSONALE ASUPRA DEZVOLTĂRII
CUNOȘTINȚELOR DESPRE HIPERTROFIA BENIGNĂ DE PROSTATĂ

Obiective

Capitolul IV Material și metodă

Metoda statistică de analiză a datelor

Bibliografie selectivă

Capitolul V Rezultate și discuții

Modalități de debut/de prezentare a pacienților din lotul studiat

Contribuții asupra tratamentului medical în hipertrofia benignă de prostată

Corelația dintre vârsta pacienților și tipul de tratament aplicat

Pacienții incluși în studiu

Dispersia vârstelor pacienților pe tipuri de tratamente și ani

Rolul Scorului Internațional al Simptomelor Prostatei în stabilirea modalității de tratament noninvaziv, medical

Prezentarea unor cazuri clinice

Capitolul VI Algoritm de tratament medicamentos în hiperplazia benignă de prostată

Optimizarea colaborării urolog – medic de familie

Capitolul VII Concluzii

Bibliografie generală

CUVINTE CHEIE

Hiperplazie benignă de prostată, urologie, alfablocante, inhibitori de 5 alfa-reductază

Contribuții asupra tratamentului medical în hipertrofia benignă de prostată

Introducere

În papirusurile egiptene apărute cu 1500 de ani înainte de Hristos este menționată hipertrofia benignă de prostată ca principala cauză care determină tulburările micționale ale bărbatului, fiind recunoscută cu 1000 de ani mai târziu de cel ce a fost părintele medicinei, Hipocrate. Această afecțiune reprezintă cea mai frecventă tumoră benignă întâlnită la bărbatul vârstnic creându-i un grad crescut de disconfort, influențând desfășurarea normală a activității pacientului. Hipertrofia benignă de prostată a devenit o problemă majoră mondială de sănătate atât prin frecvența ei, prin complicațiile pe care le determină, cât și prin problemele de diagnostic și tratament pe care le necesită.

HBP este o afecțiune heterogenă. Simptomele atribuite HBP pot avea alte cauze coexistente și factori de creștere atât androgenodependenți cât și independenți, care promovează mărirea prostatei. Este bine cunoscut faptul că mărirea prostatei se corelează slab cu simptomele, astfel încât micșorarea prostatei prin utilizarea inhibitorilor 5 alfareductazei sau alfablocantelor poate să nu fie întotdeauna suficientă. O înțelegere mai bună a fiziopatologiei HBP și a interacțiunilor sale cu alte medicamente, va ajuta la dezvoltarea unor noi substanțe cu o eficiență și mai bună.

Cauzele apariției HBP nu sunt bine cunoscute, însă se cunoaște rolul important jucat de hormonii androgeni. HBP este cea mai frecventă tumoră benignă a bărbatului după vârsta de 50-60 ani. Prevalența bolii crește de la 8% la bărbații cu vârste între 30-40 ani până la 50% la bărbații cu vârsta între 50-60 ani și la mai mult de 80% la bărbații cu vârsta de peste 80 ani.

Lucrarea de față se vrea o modestă contribuție referitoare la tratamentul medical în hiperplazia benignă de prostată și rolul pe care trebuie să îl joace medicul generalist în manageriatul acestei afecțiuni urinare destul de frecvent întâlnită la bărbatul vârstnic.

Contribuții asupra tratamentului medical în hipertrofia benignă de prostată

Lista abrevierilor utilizate în text

AMP – adenzinmonofosfat

ATP – adenzintrifosfat

AUA – Asociația Urologilor Americani

bFGF – factor de creștere fibroblastic

DHT – dihidrotestosteron

EGF – factor de creștere epitelial

HBP (BPH) – hipertrofie benignă de prostată

KGF – factor de creștere cheratinocitar

LUTS – lower urological tract symptoms (simptome urinare joase)

PSA – antigenul specific prostatei

PSAD – densitatea antigenului specific prostatei

PSAV – viteza antigenului specific prostatei

RAU – retenție acută de urină

RCU – retenție cronică de urină

RS – radiografie renală simplă

SISP (IPSS) – Scorul Internațional al Simptomelor Prostatei

TGF – factor de creștere tumorală

TUIP – incizie transuretrală a prostatei

TUR-P – rezecție transuretrală de prostată

UIV – urografie intravenoasă

UOI – uretrotomie optică internă

PARTEA I

STADIUL ACTUAL AL CUNOȘTINȚELOR DESPRE HIPERTROFIA BENIGNĂ DE PROSTATĂ INTEGRARE CLINICĂ ȘI TERAPEUTICĂ

Contribuții asupra tratamentului medical în hipertrofia benignă de prostată

Hiperplazia benignă de prostată

II.1. Etiologia hiperplaziei benigne de prostată

În hipertrofia benignă de prostată sunt incriminate o multitudine de modalități de producere. Aceste aspecte au format o multifactorialitate de cauze. În prezent nu există dovezi viabile că fumatul, vasectomia sau obezitatea, precum și consumul de alcool ar reprezenta factori de risc în formarea acestei maladii.

Afecțiunile cronice gen hipertensiunea arterială sau diabetul zaharat, au fost puse în conexiune cu hipertrofia benignă de prostată, însă prin frecvența crescută a acestora în rândul bărbaților în vârstă, o mare parte din cazuri sunt reprezentate de asocieri între aceste afecțiuni.

Singurii factori implicați cu certitudine în apariția bolii sunt vârsta și statusul hormonal. Aceste aspecte, vizând apariția tumorii benigne din cauze hormonale, sunt cunoscute de peste 100 ani. În prezent au fost aprofundate studii în biologia moleculară care certifică și atestă aceste teorii. Hipertrofia benignă de prostată este o afecțiune strâns legată procesului de îmbătrânire și implicit scăderii secreției hormonale a adultului apt din punct de vedere sexual. Prin apariția hipertrofiei benigne de prostată se confirmă și certifică apariția simptomatologiei de etaj inferior urinar (LUTS) la bărbatul în vârstă. În prezent, simptomatologia LUTS este legată de fenomenul de atrofie și îmbătrânire a mușchiului detrusor vezical. Mai mult, obstrucția urinară prin hipertrofia benignă de prostată poate determina o varietate largă de manifestări neurologice în vezica urinară, contribuind de asemenea, la simptomatologia trenantă.

Din punct de vedere histopatologic, hipertrofia benignă de prostată se caracterizează printr-o creștere a numărului celulelor epiteliale și a celor stromale la nivelul zonei periuretrale prostatice. Până în acest moment, în dezvoltarea individului uman, glandele prostatice nu cresc decât în perioada fetală. Aceste adevăruri în evoluția organismului uman al bărbatului a dat naștere unui concept de dezvoltare embrionică a potențialului inductiv al celulei stromale prostatice. Creșterea numărului de celule poate

Contribuții asupra tratamentului medical în hipertrofia benignă de prostată

fi un rezultat al proliferării epiteliale și/sau stromale sau al unei morți celulare programate (apoptoză) a celulelor cu deficit în diverse componente metabolice active care pot duce la acumulări celulare a omologilor deficienți. Androgenii, estrogenii, interacțiunile dintre stromă și epiteliu, factorii de creștere joacă un rol fie individual, fie în asociere în etiologia procesului de formare a HBP.

II.3. Fiziopatologia hipertrofiei benigne de prostată

Hiperplazia benignă de prostată începe în zona periuretrală tranzițională a prostatei prin apariția unor noduli care se vor dezvolta și împinge periferic țesutul prostatic rezultând o pseudocapsulă, "capsulă chirurgicală".

O trăsătură particulară a prostatei umane este prezența capsulei prostatice care joacă un rol important în dezvoltarea simptomelor urinare joase (LUTS) prin transmisia presiunii spre uretră, crescând astfel rezistența uretrală.

Efectele obstrucției asupra vezicii urinare și aparatului urinar superior

Răspunsul vezicii la obstrucție este unul adaptativ. Multe din simptomele de prostatism sunt corelate cu modificările funcției vezicale (aproximativ o treime din pacienți continuă să aibă disfuncții micționale și postoperator).

Modificările induse de obstrucție sunt de două tipuri:

- modificări care determină instabilitatea detrusorului sau scăderea complianței – clinic asociate cu o simptomatologie de polakiurie și imperiozitate
- modificări asociate cu scăderea contractilității detrusorului – clinic asociate cu scăderea forței jetului urinar, jet întrerupt, creșterea volumului rezidual etc, ce pot duce la insuficiența detrusorului. Retenția acută de urină însă nu trebuie văzută ca o rezultată inevitabilă a acestui proces, mulți pacienți având o funcție bună a detrusorului.

Contribuții asupra tratamentului medical în hipertrofia benignă de prostată

Inițial detrusorul vezical realizează o hipertrofie compensatorie care tinde să depășească rezistența uretrală. Există o îngroșare a peretelui vezical care pe o perioadă de timp reușește să depășească intensitatea obstacolului uretral. Persistența obstacolului însă determină:

- o instabilitate a detrusorului cauză frecventă de micțiuni imperioasă
- trabecularea peretelui vezical (aspect cistoscopic: "vezică de luptă cu celule și coloane").

- apariția reziduului vezical
- apariția diverticulilor vezicali

Reziduul vezical și diverticuli vezicali sunt factori care favorizează infecția, litiaza vezicală și carcinomul vezical scuamos.

Efectele asupra aparatului urinar superior:

Inițial determină uretrohidronefroza bilaterală (uropatie obstructivă) care în final duce la degenerarea funcției renale și apariția insuficienței renale cronice, prin atrofia progresivă a parenchimului renal (nefropatie obstructivă).

Această stază la nivelul aparatului urinar superior apare prin mai multe mecanisme:

- creșterea reziduului vezical și a presiunii intravezicale la fiecare micțiune împiedică golirea ureterelor.
- pierderea mecanismului valvular al joncțiunii ureterovezicale cu reflux vezicoureteral în timpul actului micțional.
- obstrucția relativă ureterală realizată de peretele vezical hipertrofiat.

În cazul în care cauza obstrucției este reprezentată de o hipertrofie prostatică se mai adaugă un mecanism - acroșarea - ureterelor "în cârlig de undiță" la încrucișarea cu ductele deferente realizând astfel o obstrucție ureterală:

- afectarea joncțiunii uretero-vezicale cu reflux uretero-vezical;
- ureterohidronefroză cu distrucția parenchimului renal;
- stază și infecție urinară supraadăugată;

Contribuții asupra tratamentului medical în hipertrofia benignă de prostată

- insuficiență renală.

Repercusiunile obstacolului uretrovezical:

- hipertrofia și hiperplazia musculaturii determină vezica de luptă;
- diverticuli vezicali;
- reziduu vezical < 300 ml;
- retenția incompletă de urină cu distensie vezicală > 300 ml;
- retenție completă de urină cu glob vezical;
- litiază vezicală;
- infecție urinară.

II.5. Diagnosticul clinic

Simptomatologia clinică

Adenomul de prostată antrenează semne clinice variabile fiecărui individ. Majoritatea bolnavilor gândesc eronat, considerând că odată cu fenomenul de îmbătrânire este un lucru normal ca să nu mai urineze ca la 20 ani.

Așa se explică de ce tabloul clinic al primei consultații este extrem de diferit. Pentru o mai ușoară înțelegere vom prezenta boala în forma ei standard în trei faze evolutive:

1. Faza de debut marcată prin apariția următoarelor tulburări micționale numite **simptomele de tract urinar inferior (LUTS)**:

- polachiuria (micțiunea frecventă) esențial nocturnă la debut, în special în jumătatea a 2-a a nopții. Ea poate deveni extrem de intensă și supărătoare. Nu este considerat semn patognomonic, putând fi întâlnit și în alte afecțiuni ale aparatului urinar inferior.
- disuria (micțiunea dificilă) este mai puțin frecventă decât polachiuria și apare mai tardiv având următoarele caracteristici:
 - micțiunea pornește ezitant

Contribuții asupra tratamentului medical în hipertrofia benignă de prostată

- jetul este slab proiectat și curge lent obligând tot timpul la exercitarea din partea bolnavului al unui efort abdominal (efort de screamă).
- micțiunea este intermitentă, durează mult (peste 15-17 secunde) neterminându-se brusc, ci cu picături dezagreabile "în maniera unui robinet de apă cu garniturile stricate". Disuria se agravează ori de câte ori bolnavul nu poate urina la timp.
- alte simptome cu caracter asociat:
 - erecții nocturne intense și dureroase calmate de urinare.
 - senzația de apăsare dureroasă pelvină.
 - ejaculare dureroasă.

Durerea necaracterizând însă prezența adenomului, când este prea intensă, ne obligă să ne gândim la o patologie asociată (în special litiază prostatică).

Simptomele sunt accentuate de următoarele circumstanțe:

- viața sedentară care accentuează staza venoasă pelvină.
- excesele alimentare (condimente, alcoolul, etc).
- călătoriile lungi cu mașina.
- reținerea îndelungată a urinelor între două micțiuni.
- administrarea de diuretice.
- administrarea de parasimpaticomimetice care pot paraliza vezica.

2. Faza de retenție cronică incompletă de urină fără distensie vezicală

Tranziția de la prima fază la faza de retenție cronică incompletă de urină este lentă marcată prin creșterea progresivă a dificultăților micționale. Polachiuria poate deveni intensă atât nocturn cât și diurn. Se mai pot asocia:

- imperiozitatea micțională,
- apăsarea pelvină și perirenală.

Această fază se caracterizează prin existența unui reziduu post-micțional până la capacitatea funcțională a vezicii urinare (aprox. 300 ml). Acest reziduu poate fi evidențiat clinic (palpare bimanuală: tușeu rectal cu indexul drept și apăsarea hipogastrului cu mâna stângă și percuția hipogastrului) sau ecografic. Nu este admisă

Contribuții asupra tratamentului medical în hipertrofia benignă de prostată

determinarea rezidului postmicțional prin cateterism uretro-vezical considerată astăzi ca manevră terapeutică cu potențial infectant iatrogen.

Dacă bolnavului i se va indica și examinarea urografică, reziduul post-micțional va putea fi apreciat și pe clișeul radiografic postmicțional centrat pe micul bazin.

Histologic, peretele vezical se caracterizează prin hipertrofia și hiperplazia celulelor musculare netede care devin mult mai numeroase. Concomitent crește intramuscular și cantitatea de țesut conjunctiv, dar fără fibre colagene, deci fără scleroză și fibroză. După câteva luni (maximul 6 luni) de la adenomectomie, aceste modificări histologice se remit, peretele vezical devenind normal histologic. Această hipertrofie a musculaturii vezicale generează endo-vezical aspectul de celule și coloane – vezică "de luptă" (coloanele fiind hipertrofia fasciculelor musculare plexiforme, iar celulele, zone de mucoasă vezicală "deprimată" situate între aceste fascicule. În extremă, în vezică va apare diverticul vezical unic sau multiplu.

3. Faza de retenție cronică incompletă de urină cu distensie vezicală

În această fază, reziduul post-micțional depășește capacitatea normală funcțională a vezicii (aprox. 300 ml) provocând distensia permanentă a vezicii urinare, manifestată clinic de regulă prin incontinență urinară "prin prea plin" cu caracter inițial nocturn, apoi și diurn. Se asociază de regulă cu polachiurie și disurie intensă. Incontinența urinară prin "prea plin" poate apare uneori numai dacă reziduul post-micțional este mult mai mare, situație până la care bolnavul acuză numai polachiurie și disurie.

Retenția cronică incompletă de urină cu distensie vezicală păstrând micțiunile spontane chiar dacă sunt anormale, creează o stare periculoasă pentru bolnav, care atribuie numai vârstei calitatea actului micțional, deoarece nu peste mult timp poate trece în faza următoare numită faza de distensie urinară. Acum se poate instala și refluxul vezico-renal. În această fază nu numai vezica este destinsă, dar și întreg arborele urinar superior, provocându-se astfel după un timp insuficiență renală cronică obstructivă. Sindromul clinic de uremie se adaugă simptomatologiei urinare de până

Contribuții asupra tratamentului medical în hipertrofia benignă de prostată

atunci, setea și poliuria fiind cele 2 semne principale. După un timp această insuficiență renală poate fi reversibilă numai parțial în ciuda unui drenaj urinar eficient asigurat.

Histologic retenția cronică cu distensie vezicală sau/și urinară este marcată de apariția modificărilor ireversibile reprezentate de țesutul collagen tot mai bogat reprezentat. Treptat fibrele musculare hipertrofiate vor fi disociate de acest țesut collagen, împiedicând transmiterea normală a influxului nervos la placa neuro-musculară inducând contracție musculară anormală, datorită distanțării contactelor neuro-musculare, reducându-se astfel inervația parasimpatică. Vezica devine deci nu numai destinsă, dar și hipotonă sau atonă, elemente care pot fi identificate prin cistomanometrie. Această stare a vezicii este precedată de diminuarea complianței vezicale cu apariția contracțiilor involuntare în timpul umplerii, la 70% din pacienți.

O parte importantă din acești bolnavi nu pot urina spontan după adenomectomie (clasică sau TUR-P), fapt pentru care asigurarea unui drenaj uretro-vezical timp de 2-4 săptămâni este de recomandat, fie pre-operator, fie în perioada post-operatorie. Această eventualitate posibilă trebuie bine cunoscută atât de urolog cât și de pacient.

4. Retenția cronică completă de urină este o stare rară care urmează retenției cronice incomplete de urină cu distensie vezicală sau urinară, micțiunile ne mai fiind posibile.

Uneori la cei cu retenție cronică incompletă de urină cu sau fără distensie vezicală ori urinară, pot surveni accidente evolutive prin apariția unor complicații care sunt reprezentate de:

- Hematuria indusă adesea prin prezența unui lob median mare dezvoltat endovezical. Trebuie să rămânem cu ideea că hematuria nu caracterizează adenomul de prostată, dar când apare poate fi inițială, totală, rareori chiar terminală. Punerea în repaus a vezicii cu sondă uretro-vezicală duce de regulă la remiterea hematuriei. Tratamentul cu Proscar (inhibitor de 5- α reductază) reducând mult factorii de proliferare vasculară și epitelială, are efect bun asupra hematuriei dată de H.B.P.
- Infecția este frecventă sub forma unei adenomite, când glanda crește brusc de volum fiind foarte dureroasă. Clinic apare sub forma unei cistite acute febrile sau

Contribuții asupra tratamentului medical în hipertrofia benignă de prostată

nu, fie sub forma unei retenții acute de urină. Drenajul în această ultimă stare se va asigura numai supra-pubian prin cistostomie "a minima" percutanată efectuată cu caracter de urgență în anestezie locală. Epididimita acută poate apare după adenomită rareori total asimptomatică. Septicemia poate să apară după adenomită, mai ales dacă drenajul retenției acute de urină se face cu sondă uretro-vezicală.

- Litiaza vezicală, secundară stazei este o complicație bine cunoscută, sub formă unică sau multiplă, radioopacă sau radio-transparentă în funcție de compoziția chimică a calculilor. Tulburările micționale sunt mai accentuate apărând durerea micțională sau post-micțională cu iradiere în glandul penian, de regulă asociată cu hematurie totală. Suferința clinică se liniștește noaptea (în repaus) și se accentuează ziua, când bolnavul se mișcă având deci caracter provocat. Foarte des bolnavul își percepe mișcările calcului în vezica urinară ca urmare a mișcărilor corpului. Provocând o iritație continuă vezicală, reziduul post-micțional poate fi "fals" micșorat atunci când adenomul se complică cu litiază. De asemenea, litiaza exercită o iritație cronică ce poate induce metaplazie vezicală glandulară sau epidermoidă de unde se pot dezvolta cancere glandulare vezicale (adenocarcinomul vezical) sau carcinomul vezical pavimentos (epidemoid). Uneori carcinomul vezical asociat unui adenom este de tip urotelial tocmai din acest motiv. Carcinoamele vezicale dezvoltate în diverticuli secundari au prognostic nefavorabil deoarece diverticulul neavând strat muscular, tumora trece direct din stadiu mucos (T_a) în stadiu perivezical (T_{3b} - T_4). Diagnosticul cancerului vezical dezvoltat în diverticul este dificil.

5. Retenția acută de urină poate inaugura istoria unui adenom de prostată (în 10-15% din cazuri). Alteori putem găsi retenție acută de urină secundară unei adenomite menționate anterior. Retenția acută inaugurală de urină poate fi declanșată de:

- alimente condimentate.
- consum de alcool.
- starea de stres nervos.
- ședere pe un obiect rece.

Contribuții asupra tratamentului medical în hipertrofia benignă de prostată

Toți acești factori cresc tonusul alfa receptorilor din celulele musculare care intră în constituția adenomului crescând astfel componenta obstructivă dinamică (funcțională) brusc.

Dând un rol central simptomelor în hipertrofia benignă de prostată este important a avea instrumente de evaluare a acestor simptome și de a urmări pacienții în timp, pentru a determina atât progresia bolii, cât și tratamentul adecvat.

Pe parcursul timpului s-au făcut mai multe încercări de a obține un instrument de evaluare a situației simptomelor prostatice. Singura încercare care s-a materializat și a fost acceptată de comunitatea urologică internațională a fost scorul AUA (Asociația Urologilor Americani). Scorul AUA a fost aprobat de un grup internațional de experți și, pe plan internațional, acest test este intitulat Scorul Internațional al Simptomelor Prostatice (IPSS). Acest scor reprezintă o facilitate care poate fi folosită de pacient pentru a-și măsura severitatea simptomelor și care grupează pacienții în 3 categorii de simptome: ușoare (scor 0-7), moderate (scor 8-19) și severe (scor 20-35).

Care este modul de abordare din punct de vedere terapeutic a unui bolnav cu HBP în funcție de severitatea simptomelor prostatice?

Pacienții cu simptome ușoare (SISP 0-7) nu necesită tratament (watchful waiting). Pacienților cu simptomatologie moderată (SISP 8-19), le putem oferi mai multe alternative: watchful waiting, tratament medicamentos sau tratament chirurgical, în funcție și de investigațiile obiective paraclinice. Pentru pacienții cu simptomatologie severă (SISP > 20) optăm între tratamentul medicamentos sau chirurgical în funcție de prezența sau absența complicațiilor.

Contribuții asupra tratamentului medical în hipertrofia benignă de prostată

Examenul clinic

Tușeul rectal asociat cu palparea hipogastrului este examinarea principală. Bolnavul este așezat cel mai bine, în decubit dorsal cu coapsele flectate, sprijinind membrul inferior de canapeaua de consultație pe călcâi. Indexul mâinii drepte a examinatorului este introdus treptat prin canalul anal în ampula rectală, iar mâna stângă apasă imediat supra-pubian hipogastrul. Degetul identifică rectal o tumefacție mai mult sau mai puțin etalată transversal cu șanțul median normal, dispărut.

Prostata mărită de volum este fermă dar fără indurație, elastică, omogenă, parțial mobilă și nedureroasă, are suprafața netedă, este bine delimitată, cu șanțul median păstrat. Examinarea clinică întâmpină dificultăți la persoanele obeze din cauza grosimii accentuate a perineului.

Tușeul rectal poate descoperi afecțiuni asociate anorectale, fisuri, fistule, hemoroizi externi și interni, tumori ale anusului și rectului.

Asocierea unei prostatite (adenomite) poate crea aspect neregulat la tușeul rectal, poate fi fluctuantă sau poate provoca durere pacientului prin comprimare. Diagnosticul diferențial se va face și cu cancerul de prostată prin examenul histologic al specimenului prelevat prin puncția bioptică a prostatei, transrectal sau transperineal ecoghidat cu transductor endo-rectal.

Acest mod de examinare va permite și perceperea unui reziduu post-micțional, mai ales dacă va fi urmat de percuția hipogastrului. Se vor palpa și fosele lombare pentru a decela un rinichi mare devenit palpabil, suferind de hidronefroză secundară obstrucției adenomatoase a uretrei.

Un glob vezical cronic mare poate induce edemul la nivelul membrelor inferioare prin compresiune exercitată pe venele femurale, edeme care se vor remite după instituirea unui drenaj vezical eficient.

Să nu uităm că din cauza disuriei se poate asocia hernia inghinală uni- sau bilaterală de diverse forme anatomo-clinice.

Contribuții asupra tratamentului medical în hipertrofia benignă de prostată

Examenul clinic va fi efectuat și pentru testiculi și epididim pentru a identifica o eventuală epididimită sau orhiepididimită consecutive unei adenomite. Volumul adenomului nu poate fi apreciat decât cu totul aproximativ prin examenul clinic.

Prin tușeu rectal ne putem da seama asupra aspectului patologic care diferențiază adenomul de prostată de alte afecțiuni:

- adenocarcinom de prostată;
- prostatită acută;
- litiază vezicală (calcul inclavat în colul vezical);
- tumoră vezicală dezvoltată în colul vezical;
- stricturi uretrale;
- calculi uretrali;
- tumoră uretrală;
- stenoză meat uretral;
- fimoză și parafimoză;
- vezică neurologică;
- corpi străini uretrali sau vezicali.

Calendarul micțional

Calendarele (jurnalele) micționale sunt simplu de completat și pot oferi informații clinice utile și obiective. În momentul actual nu este disponibil un grafic standardizat tip frecvență-volum. Datele recente arată că un jurnal micțional pentru 24 de ore este suficient, iar perioadele mai lungi de timp oferă doar puține informații în plus. Jurnalele micționale permit identificarea pacienților cu poliurie nocturnă, una dintre cauzele de polachiurie la bărbații vârstnici.

Index de evaluare a calității vieții

Calitatea vieții în funcție de simptomelor urinare	Încin-tat	Satisfă-cut	Mai mult satisfăcă-tor	Satisfăcut și nesatisfăcut în egală măsură	Mai mult nesatisfă-cut	Neferi-cit	Îngrozi-tor
Dacă ar fi să vă pe-treceți tot restul vie-ții în situația actuală	0	1	2	3	4	5	6

Scorul total QoL =

Contribuții asupra tratamentului medical în hipertrofia benignă de prostată

Scorurile pentru aprecierea gravității adenomului de prostată

Evaluarea scorului IPSS (Scorul International al Simptomelor Prostatice – International Prostate Symptom Score)

Scorul simptomelor	Deloc	Mai puțin de o dată pe zi	Mai puțin de ½ din timp	Aproximativ ½ din timp	Mai mult de ½ din timp	Aproape întotdeauna
În ultima lună, cât de des ați avut senzația că nu ați golit complet vezica după ce ați terminat de urinat?	0	1	2	3	4	5
În ultima lună, cât de des a trebuit să urinați din nou la mai puțin 2 ore după ultima urinare?	0	1	2	3	4	5
În ultima lună, cât de des s-a întâmplat că, în timp ce urinați, să se oprească jetul pentru că apoi să se reia?	0	1	2	3	4	5
În ultima lună, cât de des vi s-a părut dificil să amânați urinatul?	0	1	2	3	4	5
În ultima lună, cât de des ați avut un jet urinar slab?	0	1	2	3	4	5
În ultima lună, cât de des a trebuit să împingeți sau să forțați începutul urinatului?	0	1	2	3	4	5
În ultima lună, de câte ori v-ați trezit să urinați noaptea?	deloc	1 dată	de 2 ori	de 3 ori	de 4 ori	de 5 sau mai multe ori

Diagnosticul diferențial al adenomului de prostată

- adenocarcinom de prostată;
- prostatită acută;
- litiază vezicală (calcul inclavat în colul vezical);
- tumoră vezicală dezvoltată în colul vezical;
- stricturi uretrale;
- calculi uretrali;
- tumoră uretrală;
- stenoză meat uretral;

Contribuții asupra tratamentului medical în hipertrofia benignă de prostată

- fimoză și parafozmoză;
- vezică neurologică;
- corpi străini uretrali sau vezicali.

Tratamentul hiperplaziei benigne de prostată:

- igieno-dietetic;
- medical:
 - fitoterapie
 - alfablocanți
 - inhibitori de 5 α reductază
 - combinație alfablocanți și inhibitori de 5 α reductază;
- minim invaziv:
 - transuretral needle ablation - TUNA
 - transuretral microinvasive thermo-therapy - TUMT
 - laser terapie
 - crioterapie
 - stenturi intraprostatice;
- chirurgical:
 - deschis:
 - transvezical
 - retropubic
 - perineal
 - endoscopic - TURP.

PARTEA II

**CONTRIBUȚII PERSONALE ASUPRA DEZVOLTĂRII
CUNOȘTINȚELOR DESPRE HIPERTROFIA BENIGNĂ
DE PROSTATĂ**

Contribuții asupra tratamentului medical în hipertrofia benignă de prostată

Obiective

Cercetarea clinică din acest studiu are ca principal scop studierea eficienței tratamentului non invaziv în adenomul de prostată fiind utilizate ca și metode de terapie tratamentul medicamentos (alfa-blocantele, inhibitorii de 5alfa-reductază, terapia combinată), precum și supravegherea activă a pacientului suferind de această afecțiune. Pentru eficientizarea și urmărirea scopului principal s-a monitorizat și s-a stabilit ponderea fiecărui tip de tratament non-invaziv și medicamentos, efectuându-se corelații între vârsta pacienților și tratamentul utilizat. De asemenea, au fost analizate efectele sau reacțiile adverse ale tratamentelor medicale aplicate.

S-a încercat identificarea unor factori de prognostic în funcție de terapia aplicată, conturându-se un algoritm de tratament noninvaziv al adenomului de prostată, precum și a unor factori de conduită medical-profesională bazați pe colaborarea dintre medicul specialist urolog și medicul de familie. Aceste considerente au la bază pacientul de sex masculin suferind de maladia senectuții, scopul final fiind cel de a ameliora simptomatologia clinică ușurând astfel evoluția naturală a bolii și integrarea socială a pacientului.

Contribuții asupra tratamentului medical în hipertrofia benignă de prostată

Capitolul IV Material și metodă

Cercetarea clinică efectuată în această lucrare a avut ca scop principal eficiența tratamentului medical cu alfa-blocante, inhibitori de 5 alfa-reductază și terapia combinată a acestora. Am urmărit stabilirea ponderii fiecărui tip de tratament non-invaziv sau medical și s-a studiat corelația dintre vârstă și tratamentele utilizate. Am studiat reacțiile adverse ale medicamentelor, identificarea factorilor de prognostic și ai eșecului tratamentului medical.

În final am conturat un algoritm de tratament noninvaziv și am făcut o propunere de optimizare a colaborării urolog-medic de familie în evaluarea pacientului cu LUTS sugestive de HBP la pacientul candidat de a fi supus unui tratament noninvaziv. Am alcătuit și un ghid al pacientului.

Am efectuat un studiu retrospectiv și prospectiv asupra unui lot format din 384 de pacienți cu vârste cuprinse între 50 și 87 de ani, cu adenom de prostată, tratați non-invaziv, fie cu tratament medical, fie prin supraveghere activă (watchfull waiting). Diagnosticul de adenom de prostată sau hiperplazie benignă a prostatei a fost stabilit în cadrul Cabinetului de Urologie – Prof. Dr. Tode Viorel din Constanța Romania (202 pacienți) și în cadrul Cabinetului de Urologie al Policlinicii Athens Eye Hospital – Atena, Grecia (182 pacienți). Pacienții au fost monitorizați în cadrul cabinetelor mai sus menționate, precum și în cabinetul de medicină primară – de familie, prin colaborarea între specialistul urolog diagnostician și medicul generalist, de familie.

Studiul s-a derulat în intervalul ianuarie 2009 – iunie 2013, pe parcursul acestei perioade de timp fiind monitorizați atât pacienții aflați deja în tratament precum și pacienți nou diagnosticați.

Au fost stabilite criterii de includere/excludere în studiu, criterii esențiale în buna derulare a urmăririi pacienților tratați medicamentos. În acest sens, au fost excluși studiului pacienții cu antecedente de proliferări/tumori ale uroteliului, pacienții cu vezică neurogenă, pacienții cu diabet zaharat și pacienții cu intervenții chirurgicale la nivelul tractului urinar inferior sau diagnosticați cu tumori maligne. Stabilirea acestor

Contribuții asupra tratamentului medical în hipertrofia benignă de prostată

criterii de excludere se datorează atât influențelor medicamentoase asupra afecțiunilor enumerate precum și asocierii efectelor terapeutice din cadrul bolii de bază cu efectele tratamentului adenomului de prostată.

Majoritatea pacienților studiați s-au prezentat pentru o simptomatologie de tract urinar inferior (LUTS) – 325 dintre cazuri, restul pacienților prezentându-se prin complicații ale adenomului de prostată: retenție acută de urină – 12 cazuri, hematurie – 8 cazuri, complicații infecțioase – 39 cazuri, dintre care cistită acută/ cronică – 17 cazuri, prostatită acută – 12 cazuri, orhiepididimită acută/ epididimită acută – 10 cazuri.

Protocolul de diagnostic a cuprins efectuarea unui minim de investigații clinico-paraclinice utile în stabilirea exactă a formei de boală. Aceste investigații au fost reprezentate de:

- Anamneză
- Examenul clinic al pacientului asociat cu examenul urologic inclusiv cu tușeul rectal
- Stabilirea scorului simptomelor utilizându-se SISP (scorul internațional al simptomelor de prostată) pentru monitorizarea calității vieții
- Determinarea antigenului specific prostatic – PSA
- Evaluarea funcțiilor renale prin determinarea ureei și creatininei serice
- Efectuarea examenului sumar de urină
- Determinarea rezidului vezical prin ecografia abdominală
- Uroflowmetrie la 182 de pacienți din totalul de 384 cazuri (lotul de pacienți eleni) – determinările uroflowmetrice fiind efectuate în cadrul Clinicii de Urologie Athens Eye Hospital – Atena, Grecia.

În afara investigațiilor mai sus menționate am efectuat și o serie de investigații suplimentare la anumite categorii de pacienți cum ar fi:

- Urocultura pentru pacienții cu piurie
- Ecografia renală la pacienții cu creatinină peste 1,2 mg/dl, hematurie sau piurie

Contribuții asupra tratamentului medical în hipertrofia benignă de prostată

- Radiografia renală simplă, urografie intravenoasă, cistografie sau cistografie postmicțională la pacienții cu hematurie
- Uretrocistoscopie la pacienții cu hematurie sau suspiciune de stricturi uretrale.
- Jurnalul micțional în unele cazuri.

Supravegherea activă, ca și metodă noninvazivă de tratament, a fost aplicată tuturor pacienților, fiind asociată terapiei medicamentoase și a constat în:

- Măsuri de modificare a stilului de viață:
 - Reducerea aportului de lichide pentru diminuarea frecvenței urinărilor în anumite momente ale zilei (seara/noaptea) fără însă a diminua aportul necesar zilnic de 1500-2000 ml
 - Evitarea consumului de alcool, sare, condimente
 - Revizuirea medicației cardiologice cu efecte urinare (la pacienții hipertensivi – reglarea tratamentului cu diuretice)
- Monitorizare timp de 6 luni și apoi anual urmărind aceleași modificări ale stilului de viață, precum și modificări ale SISP (scorul internațional al simptomelor de prostată)

Tratamentul medical a constat în administrarea de alfa-blocante

Tamsulosin 0,4mg – 1 cp/zi,

Doxazosin 4mg – 1 cp/zi

Alfuzosin 10 mg – 1 cp/zi

inhibitori de 5alfa-reductază

Dutasterid 0,5mg – 1 cp/zi

Finasterid 5 mg – 1 cp/zi

terapie combinată – alfa-blocant și inhibitor de 5alfa-reductază

Tamsulosin Dutasterid

Tamsulosin Finasterid

Doxazosin Finasterid

Contribuții asupra tratamentului medical în hipertrofia benignă de prostată

Doxazosin Dutasterid

Alfuzosin Finasterid

Alfuzosin Dutasterid

DUODART

Pacienții au fost urmăriți între 6 săptămâni și 76 luni, cu o medie de 32,9 luni și s-a efectuat prin:

- Anamneză
- SISP (scorul internațional al simptomelor de prostată) care include și evaluarea calității vieții
- Examinarea prin tușeu rectal
- Ecografie abdominală-pelvină.
- Determinarea antigenului specific prostatic seric total (PSA)
- Evaluarea funcției renale prin determinarea creatininei serice
- Examenul sumar de urină

Reevaluarea s-a efectuat în următoarele intervale de timp:

- Supraveghere activă – la 6 luni
- Pacienți tratați cu alfa blocante – la 6 săptămâni
- Pacienți tratați cu inhibitori de 5 alfa reductază – la 6 luni, apoi anual.
- Pacienți tratați cu terapie combinată – la 6 luni, apoi anual.

Pacienților li s-au întocmit fișe individuale care au cuprins date din registrul de consultații, precum și elementele modificate clinico-paraclinic. Fișa individuală conține următoarele date specifice pacientului:

- Datele de identificare ale individului: nume, prenume, data nașterii, domiciliul, profesia
- Vârsta la momentul diagnosticării - Data intrării în studiu
- Antecedentele personale patologice și cele heredocolaterale
- Motivele prezentării - Simptomatologia de debut a bolii:
 - Simptome de tract urinar inferior

Contribuții asupra tratamentului medical în hipertrofia benignă de prostată

○ Complicații:

- Infecțioase: cistite, prostatite, orhiepididimite/epididimite
 - Hematurie
 - Retentie acută de urină
- SISP (scorul internațional al simptomelor de prostată) utilizând chestionarul impus de către Asociația Europeană de Urologie
 - Volumul prostatei (determinat ecografic și măsurat în cm^3)
 - Reziduul vezical (determinat ecografic și măsurat în cm^3)
 - Debitul urinar maxim
 - Nivelul PSA seric total (ng/ml)
 - Efectele adverse apărute pe durata terapiei
 - Reapariția recurențelor unor complicații (infecții, hematurie, retenția acută de urină)

Elementele cuprinse în fișa individuală de urmărire a pacienților au folosit la efectuarea următoarelor constatări:

- Analiza vârstei de apariție a simptomatologiei de debut a bolii
- Analiza modalității de debut a afecțiunii
- Distribuția cazurilor pe ani de studiu
- Corelațiile între vârstă și tipul de tratament aplicat
- Analiza rolului SISP (scorul internațional al simptomelor de prostată) în alegerea modalității de tratament non-invaziv
- Aprecierea eficienței alfa-blocantului ales (Tamsulosin) prin gradul de satisfacție al pacientului, gradul de ameliorare a SISP, creșterea debitului maxim urinar
- Aprecierea eficienței inhibitorului de 5alfa-reductază (Dutasterid) prin gradul de satisfacție al pacientului, gradul de ameliorare a SISP, creșterea debitului maxim urinar, scăderea volumului prostatei
- Aprecierea eficienței terapiei combinate – alfa-blocant și inhibitor de 5alfa-reductază (Duodart) prin gradul de satisfacție al pacientului, gradul de

Contribuții asupra tratamentului medical în hipertrofia benignă de prostată

ameliorare a SISP, creșterea debitului maxim urinar, scăderea volumului prostatei

- Aprecierea eficienței terapiei medicale în profilaxia secundară a complicațiilor asociate hipertrofiei de prostată – rata de recurență a retenției acute de urină, hematuriei, complicațiilor infecțioase
- Analizarea efectelor adverse

Capitolul V Rezultate și discuții

Modalități de debut/de prezentare a pacienților din lotul studiat

Simptomele tractului urinar inferior nu sunt specifice numai HBP, ele întâlnindu-se și într-o serie de alte procese patologice care prezintă simptome similare. Anamneza și examenul clinic pot face diferențierea acestora, iar investigațiile suplimentare sunt necesare atunci când diagnosticul nu este clar în favoarea HBP. Recomandările Asociației Europene de Urologie, încă din 2004, au stabilit explorările ce se recomandă și chiar pe cele nerecomandate pentru diagnosticul HBP.

Testele recomandate sunt: anamneza, examenul fizic inclusiv examenul digital rectal, scorul internațional al simptomelor prostatei, determinarea nivelului antigenului specific prostatic seric, determinarea nivelului creatininei serice, examenul sumar de urină ”debitmetrul”. Examenelor opționale sunt: studiile presiunii, fluxului, uretrocistoscopia, explorarea imagistică a tractului urinar superior, explorarea imagistică a prostatei și vezicii urinare, calendarul micțional. Examenelor nerecomandate sunt: urografia intravenoasă, cistometria de umplere, uretrografia retrogradă, tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară transrectală.

Ținând seama de aceste recomandări, tuturor bolnavilor studiați li s-au efectuat testele recomandate, cu mențiunea că debitmetria s-a efectuat numai pacienților diagnosticați în Grecia.

Contribuții asupra tratamentului medical în hipertrofia benignă de prostată

Anamneza a fost minuțioasă insistându-se asupra antecedentelor personale patologice care au interesat aparatul urogenital: infecții, litiază, tumori, malformații etc., intervenții chirurgicale, dar și alte afecțiuni ca: diabetul, boli neurologice, imobilizări prelungite la pat sau folosirea unor medicamente care influențează funcția normală a vezicii urinare. În privința antecedentelor heredocolaterale ne-a interesat dacă în familie au fost bărbați cu afecțiuni prostatice.

Tuturor pacienților li s-a efectuat un examen fizic obiectiv inclusiv examenul digital rectal și unde am crezut ca este necesar, un consult neurologic.

Examenul fizic l-am început cu examinarea urinei la emisie care permite observarea caracteristicilor actului micțional (jet întrerupt, slab proiectat, întârziere la apariție) și evaluarea aspectului urinei: limpede, normocromă sau hiperchromă, tulbure, hematurică, piurică etc.

Examenul fizic al abdomenului – inspecție, palpare, percuție – pentru a identifica o vezică destinsă sau hernii inghinale, tumori abdominale, examenul organelor genitale externe: stenoza de meat, epididimite, varicocel, hidrocel, tumori testiculare, edeme penoscrotale.

Examenul digital rectal s-a efectuat tuturor pacienților pentru a evalua aspectul prostatei care, în cazul HBP a fost mărită de volum, globulară, bine delimitată, nedureroasă, cu șanțul median șters, de consistență ferm elastică și uniformă, cu excepția cazurilor de adenom unic cu lob mic, cu dezvoltare endovezicală. Examenul digital rectal ajută la depistarea cancerului de prostată sau altor afecțiuni ale prostatei cum ar fi prostatitele cronice sau acute, abcesul prostatei, litiaza prostatei. Tușeul rectal poate identifica și afecțiuni patologice ale rectului, hemoroizi, fisuri, fistule, abcese, tumori. Examenul digital rectal ajută la determinarea volumului prostatei care orientează asupra tratamentului pe care urologul îl consideră necesar a se institui. Examenul digital rectal combinat cu palparea hipogastrică poate evidenția un glob vezical mai mic și suplețea pereților vezicali.

Scorul internațional al simptomelor prostatei. Pentru fiecare bolnav intrat în studiu s-a întocmit câte un tabel cu IPSS necesar pentru a aprecia orientativ suferința clinică, studiindu-i tulburările tractului urinar inferior. Pacientul se autoevaluează

Contribuții asupra tratamentului medical în hipertrofia benignă de prostată

acordând puncte de la 1 la 5 pentru fiecare din cele șapte semne sau simptome. Sunt cercetate disuria inițială, scăderea calibrului și a forței jetului urinar, micțiunea intermitentă și senzația de golire incompletă a vezicii, care sunt simptome obstructive și trei simptome iritative: polakiuria nocturnă, polakiuria diurnă și imperiozitatea micțională.

Scorul chestionarului permite următoarea clasificare:

0-7 = simptomatologie ușoară

8-19 = simptomatologie moderată

20-35 = simptomatologie severă.

Am folosit scorul pentru monitorizarea evoluției și aprecierea eficacității tratamentului.

Pentru întocmirea fișelor cu IPSS am apelat la pacienți fie dându-le fișe pe care le-au completat individual, fie ajutându-i la obținerea răspunsurilor.

Examenul sumar de urină a fost obligatoriu și l-am executat la toți pacienții evidențiind în unele cazuri leucociturie cu nitriturie determinate de infecții sau hematurie în cazul asocierii la HBP a litiazei urinare sau a tumorilor. Prezența glucozei în cazul diabetului zaharat poate fi cauza posibilă a simptomelor de tract urinar inferior.

Determinarea creatininei serice

HBP determină obstrucție subvezicală care secundar induce hidronefroză bilaterală și insuficiență renală. Apariția insuficienței renale denotă de obicei o suferință mai îndelungată determinată de obstrucția subvezicală, dar diagnosticarea tardivă în unele cazuri a adenomului de prostată se poate însoți de insuficiență renală, fapt ce impune mijloace specifice de educație sanitară a populației – determinarea creatininei serice crescute ne-a orintat diagnosticul spre afectarea aparatului urinar superior și apariția insuficienței renale.

Determinarea antigenului specific prostatic este cel mai valoros marker specific al țesutului prostatic. Nu trebuie recomandat niciun tratament medical înaintea efectuării unui tușeu rectal și al dozării PSA. Un PSA crescut se întâlnește în cancerul de prostată, dar uneori și în HBP, prostatite, retenție acută de urină, biopsia recentă a

Contribuții asupra tratamentului medical în hipertrofia benignă de prostată

prostatai, tușeu rectal sau după contacte sexuale, dar fără semnificație clinică a PSA. Nivelul prag este fixat la 4 ng/ml, dar unele studii recente l-au scăzut la 2,5 ng/ml.

Frecvența rezultatelor fals pozitive induse de afecțiunile prostatei benigne poate fi redusă cu 20-40% prin determinarea fracțiunii libere a PSA – free PSA. Determinarea free PSA s-a impus în practică pentru a crește specificitatea PSA total în diagnosticul cancerului de prostată atunci când valorile acestuia sunt cuprinse între 4 și 10 ng/ml. Dacă valoarea free PSA este mai mică de 19% din valoarea PSA total, se apreciază că, probabil, pacientul are cancer de prostată ce trebuie certificat prin biopsie și examen histopatologic.

Uneori sunt utile densitatea PSA ($\text{PSA secic/volum prostatic} > 0,15$), viteza PSA (creșteri mai mari sau egale cu 0,75mg/ml/an corelat cu vârsta – nivelul seric crește cu înaintarea în vârstă). PSA și volumul prostatei pot fi folosite ca parametri de evaluare ai evoluției naturale a HBP, a riscului de retenție de urină sau de intervenție chirurgicală.

Determinarea reziduului vezical. În mod normal, la sfârșitul micțiunii vezica urinară este goală, reziduul vezical fiind zero. Reziduul vezical reprezintă cantitatea de urină ce rămâne după terminarea micțiunii. Se poate determina prin metode neinvazive – ecografia și cistografia postmicționale și invazive – prin cateterism vezical postmicțional.

Pacienții cu reziduu vezical semnificativ i-am monitorizat mai ales dacă au ales terapia nonchirurgicală, nivelul ridicat al reziduului vezical denotă progresia HBP și constituie indicație terapeutică agresivă mai ales dacă acesta depășește 100 ml de urină și este tulbure.

Tuturor bolnavilor studiați li s-a determinat prin ecografie și în câteva cazuri prin cateterism postmicțional, reziduul vezical.

Reziduul vezical mai mare de 200 ml a indicat disfuncția vezicii urinare cu rezultate mai slabe după tratamentul medical administrat.

Uroflowmetria s-a efectuat numai bolnavilor din lotul de la Atena. Uroflowmetria este un test urodinamic neinvaziv care trebuie să devină un test obisnuit în explorarea bolnavilor cu tulburări micționale de tract urinar inferior. Debitmetria

Contribuții asupra tratamentului medical în hipertrofia benignă de prostată

urinară presupune determinarea debitului maxim (Q_{max}) și a debitului mediu (Q_{ave}) durată întregului act micțional.

Determinarea obstrucțiilor tractului urinar inferior beneficiază de această investigație care este cea mai bună investigație urodinamică noninvasivă. Valorile Q_{max} mai mici de 10 ml/sec denotă o probabilitate mai mare de obstrucție subvezicală care beneficiază de tratament chirurgical.

Explorări diagnostice suplimentare

Sunt reprezentate de ecografia abdominopelvină și cea transrectală, urografia intravenoasă, tomografia computerizată și rezonanța magnetică nucleară, inclusiv transrectală.

Ecografia suprapubiană și cea transrectală furnizează informații numeroase și importante măsurând diametrul prostatei (longitudinal, transversal și anteroposterior) pe baza cărora se poate calcula în centimetrii cubi volumul prostatei și secundar, greutatea prostatei, deoarece 1 cmc de țesut prostatic corespunde unui gram de țesut prostatic. Se poate explora capsula prostatei, conținutul, existența calcificărilor, microabcese sau noduli prostatici care se pot puncționa și biopsia.

Ecografia poate evidenția litiază vezicală, diverticuli și tumori vezicale, corpi străini intravezicali.

Determinarea grosimii peretelui vezical prin ecografie transabdominală poate fi și o metodă neinvazivă de evaluare a obstrucției subvezicale.

Ecografia renală poate evidenția răsunetul înalt al obstrucției subvezicale prin apariția ureterohidronefrozei și chiar cu existența unor afecțiuni patologice renale. Ecografia este o metodă neinvazivă, cu costuri scăzute, neiritantă, fără efecte secundare și care se poate repeta atunci când este nevoie. Am folosit-o la toate cazurile studiate.

Explorarea radiologică este o metodă de explorare cu indicații mai restrânse și bine recomandate. Radiografia renovezicală simplă am efectuat-o mai ales când s-a pus problema unor afecțiuni concomitente: calculi, metastaze osoase, tumori, hematurie concomitentă.

Contribuții asupra tratamentului medical în hipertrofia benignă de prostată

Urografia intravenoasă are câteva semne caracteristice cu mar fi imaginea lacunară la baza vezicii, imaginea în semiluna, uretere în cârlig de undiță, ureterohidronefroză, diverticuli vezicali, reziduu vezical postmictional etc. Urografia nu se face de rutină, are indicații opționale în cazuri selecționate.

În studiul efectuat nu am avut decât 2 pacienți cărora să li se recomande tomografie computerizată sau rezonanța magnetică nucleară, inclusiv cea transrectală.

O altă investigație care se poate efectua în cazuri bine selecționate este studiul presiune flux care poate stadializa gradul de obstrucție și poate identifica pacienți cu rata scăzută a debitului determinată de o slabă contracție a detrusorului vezical. Testul simultan presiune-flux este opțional pentru pacienții obișnuiți, el recomandându-se înainte de intervenția chirurgicală la pacienții tineri sau foarte bătrâni, când volumul de urină este mai mic de 150 ml și Qmax mai mare de 15ml/sec, când reziduu vezical este mai mare de 300 ml în cazul disfuncțiilor neurogene, după intervenții pelvine vezicale sau tratamente fără succes. Aceste investigații s-au efectuat unui numar de 12 pacienți greci.

Uretrocistoscopia este o altă investigație opțională care se recomandă înaintea intervenției chirurgicale sau a terapiilor minim invazive, în care tratamentul depinde de forma și dimensiunile prostatei, bărbaților cu antecedente de hematurie, stricturi uretrale, tumori vezicale sau care au suferit intervenții chirurgicale la nivelul tractului urinar inferior.

Uretrocistoscopia arată mărirea de volum a prostatei, aspectul colului vezical, hipertrofia funcțională a mușchiului vezical, aspectul de "celule și coloane", de diverticuli, prezența calculilor, a tumorilor vezicale, prezența reziduului vezical.

Jurnalul mictional este suficient de întocmit pentru 24 ore, cel pe perioade mai lungi dând puține date în plus. Jurnalele mictionale permit identificarea pacienților cu poliurie nocturnă, una din cauzele polakiuriei nocturne la bărbații vârstnici.

Contribuții asupra tratamentului medical în hipertrofia benignă de prostată

Majoritatea pacienților tratați noninvaziv, suferind de adenom de prostată, din lotul studiat, s-au prezentat la medicul curant cu o simptomatologie de tract urinar inferior (325 cazuri, respectiv 84,64%). Un număr de 59 de cazuri reprezentând 15,36% din lotul total studiat au prezentat complicații ale hipertrofiei benigne de prostată: retenție acută de urină – 12 cazuri respectiv 3,12%, hematurie – 8 cazuri respectiv 2,08%, complicații infecțioase – 39 cazuri respectiv 10,16% (dintre care cistită acută/cronică – 17 cazuri, prostatită acută – 12 cazuri, orhiepididimită acută/ epididimită acută – 10 cazuri).

Pacienți cu complicații	Număr de cazuri	%
Retenție acută de urină	12	3,12
Hematurie	8	2,08
Cistită acută/cronică	17	4,43
Prostatită acută	12	3,12
Orhiepididimită/epididimită acută	10	2,60
Total	59 cazuri din 384 total	

Tabel. Nr. II. 1. Complicații la debut/prezentare

Se constată astfel că din totalul pacienților, un procent de 15,36% prezintă complicații ce se încadrează la limita dintre aplicarea unui tratament noninvaziv, respectiv a unui tratament chirurgical.

Pentru această categorie de pacienți am studiat eficiența terapeutică medicamentoasă în profilaxia complicațiilor adenomului de prostată.

Rolul Scorului Internațional al Simptomelor Prostatei în stabilirea modalității de tratament noninvaziv, medical

După stabilirea diagnosticului de hipertrofie benignă de prostată la pacienții lotului studiat, s-a certificat că pacienții nu aveau indicație absolută de intervenție chirurgicală, următoarea etapă fiind alegerea modalității de tratament noninvaziv.

Contribuții asupra tratamentului medical în hipertrofia benignă de prostată

Alegerea tipului de tratament aplicat a fost stabilită prin Scorul Internațional al Simptomelor Prostatei (SISP). În consecință era necesar ca pacientul să înțeleagă cât mai exact cele opt întrebări ale chestionarului SISP.

Pe baza rezultatelor completării chestionarului SISP am împărțit pacienții în trei categorii:

- Cu simptomatologie ușoară – scor SISP mic 0-7
- Cu simptomatologie moderată – scor SISP cuprins între 8 și 19
- Cu simptomatologie severă – scor SISP cuprins între 20 și 35.

Nr. crt	SISP	Nr. Cazuri	%
1,	Mic 0-7	28	7,29%
2,	Mediu 8-19	248	64,58%
3,	Sever 20-35	108	28,12%

Tabel II. 61. Tipurile de SISP identificate pacienților din lotul studiat

Tratamentul cu alfablocante (Tamsulosin) la pacienții lotului studiat

Au fost tratați cu alfablocante pacienți cu SISP mic și mediu, cu volum al prostatei sub 40 cmc și PSA mai mic de 1,4ng/ml. Au fost astfel incluși în studiu 276 de pacienți, reprezentând un procent de 71,88%. Perioada de urmărire a acestor cazuri a variat între 6 săptămâni și 76 luni, analizându-se eficacitatea tratamentului pe termen scurt și pe termen lung.

După 6 săptămâni în cazul a 54 din cei 276 de pacienți (19,56% dintre pacienții tratați cu alfablocante) nu s-au înregistrat modificări în ceea ce privește SISP. Pacienții a căror terapie a eșuat și SISP la 6 săptămâni nu s-a modificat, au fost scoși din studiu.

Alfablocante	Nr. Cazuri	%
Eficacitate pe termen scurt		
Pacienți fără răspuns la tratament	54	19,56%

Contribuții asupra tratamentului medical în hipertrofia benignă de prostată

Pacienți rămași în studiu	222	80,44%
Total	276	100%

Tabel II. 62. Evaluarea eficacității alfablocantelor pe termen scurt

Analiza comparativă a lipsei de răspuns la tratamentul cu alfablocante nu a evidențiat o asociere semnificativă a eșecurilor. Testul neparametric Chi-pătrat în cadrul căruia s-a comparat numărul eșecurilor semnalate în terapia cu alfablocante a indicat un coeficient mic de corelație $r=0,2$ și o valoare mare a nivelului de semnificație $p>0,05$, intervalul de încredere fiind de 95%.

Eșec versus tratament	Chi-pătrat	df	p 95% interval de încredere
Probabilitatea maximă	0,754410	2	0,88975
Coeficient de contingență	0,015763		
Coeficient de corelație	0,200511		0,53133

Tabel II. 63. Parametrii estimați în testarea asocierii terapiei cu alfablocante versus evoluție

În cazul celor cu răspuns favorabil (222 cazuri) am măsurat eficacitatea terapeutică prin gradul de ameliorare a SISP. În ansamblu, terapia cu Tamsulosin a determinat o ameliorare rapidă a simptomatologiei, SISP scăzând pe termen scurt la un procent de 80,44% dintre pacienții tratați cu alfablocant, ceea ce reprezintă 57,81% din lotul total de pacienți incluși în studiu.

Studiul eficacității alfablocantelor pe termen lung a inclus cei 222 pacienți cu răspuns favorabil la evaluarea pe termen scurt. Eficacitatea pe termen lung a alfablocantelor a fost apreciată prin lipsa apariției eșecului la tratament. Eșecul a fost definit prin creșterea SISP la 12-15 luni de tratament. Astfel, din studiu s-au pierdut un număr de 71 de cazuri, la care SISP a înregistrat creșteri la valori aproape cât cele initiale.

Contribuții asupra tratamentului medical în hipertrofia benignă de prostată

Din totalul de 276 de pacienți tratați cu tamsulosin (alfablocant) s-a constatat eficiență la 183 de pacienți (66,3%), fapt ce demonstrează o eficacitate medie a terapiei cu alfablocante.

Tratamentul cu inhibitori de 5 alfareductază (Dutasterid)

Dintre cei 108 de pacienți cu SISP sever, un număr de 33 de pacienți au fost tratați cu inhibitori de 5 alfareductază. Motivul alegerii acestui număr de cazuri la reprezentat valoarea PSA-ului și volumul prostatei, fiind incluși în terapia cu dutasterid pacienții a căror valoare PSA nu depășea 1,4 ng/ml, iar volumul prostatei ecografic depășea 40 cmc.

Am analizat eficacitatea inhibitorilor de 5 alfareductază atât pe termen scurt (6 luni) cât și pe termen lung.

Am constatat ca în cazul a 8 dintre cei 33 de pacienți tratați cu inhibitori de 5 alfareductază nu s-a înregistrat nicio modificare a volumului prostatic ecografic, iar SISP si-a menținut valorile severe, acești 8 pacienți (24,24% dintre cei tratați cu 5 alfareductază) fiind excluși din studiu.

La cei 25 de pacienți (75,76%) rămași în studiu li s-a efectuat evaluare la 12-15 luni constatându-se ca scorul SISP s-a ameliorat cu valori ale ratelor de reducere cuprinse între 12 și 18%, demonstrându-se astfel eficiență a tratamentului cu inhibitori de 5 alfareductază pe termen lung, un total de 6,51% de pacienți din lotul total fiind ameliorați prin acest tratament.

Tratamentul cu terapie combinată (Duodart – tamsulosin 0,4mg și dutasterid 0,5 mg)

Începând cu ianuarie 2003 AUA a introdus în cazul pacienților cu SISP sever, volum prostatic peste 40 cmc și valori ale PSA mai mari de 1,4 ng/ml, terapia combinată (inhibitori de 5 alfareductază asociați alfablocantelor). Astfel, criteriilor

Contribuții asupra tratamentului medical în hipertrofia benignă de prostată

impuse de ARUA, pacienții lotului nostru au fost în număr de 75 (19,53% din lotul total de 384). Acestor pacienți li s-a administrat terapie combinată sub forma Duodart, un singur comprimat care conține atât alfablocant (tamsulosin 0,4 mg) cât și inhibitor de 5 alfareductază (dutasterid 0,5 mg). Perioada de urmărire a acestor pacienți a variat între 6 luni și 24 de luni, fiind astfel apreciată eficacitatea pe termen scurt și pe termen lung a terapiei aplicate.

După 6 luni de tratament combinat, la un număr de 7 pacienți dintre cei 75 (în procent de 9,33%) s-a constatat eșec terapeutic (SISP nu s-a ameliorat, calitatea vieții pacienților nemodificându-se, fapt demonstrat și ecografic).

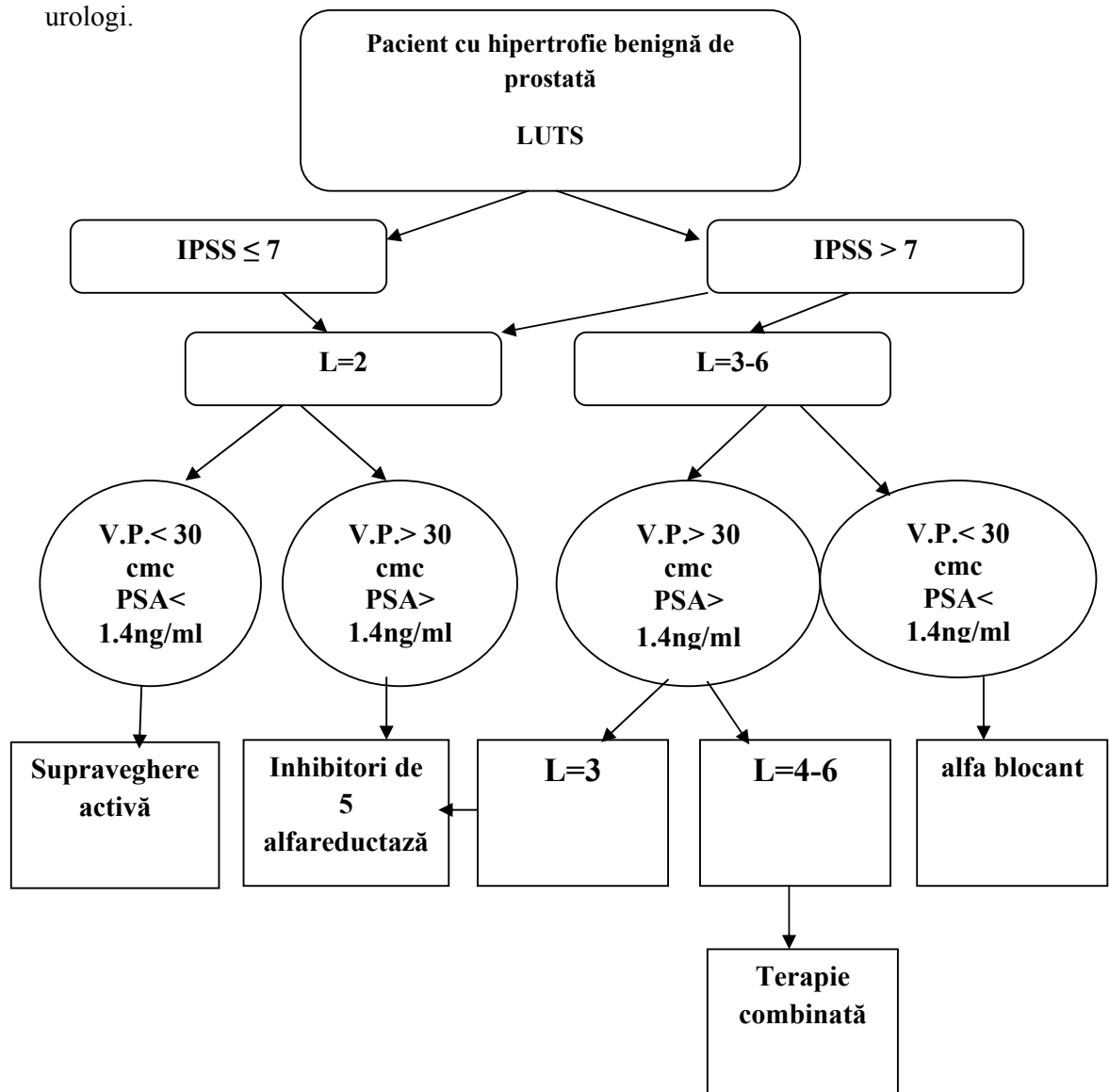
Răspunsul favorabil la terapia combinată a fost dovedit de ameliorările SISP și scăderea volumului prostatic, dovedită ecografic. În acest sens, eficacitate pe termen scurt s-a constatat la un procent de 90,64% dintre pacienții cu terapie combinată (68 pacienți).

Cei 68 de pacienți cu ameliorare a SISP pe termen scurt, au fost menținuți în studiu și li s-a efectuat reevaluare pe termen lung la 12 și 24 de luni. Dintre aceste 68 de cazuri, la un număr de 5 cazuri (7,35%) s-au constatat eșecuri terapeutice prin agravarea SISP sau prin apariția complicațiilor (hematurie și infecții) ceea ce a dus la indicația chirurgicală prin TUR-P a cazurilor eșuate.

Din totalul de 75 de pacienți tratați cu terapie combinată se constată prin evaluarea eficacității terapeutice atât pe termen scurt cât și pe termen lung, succes terapeutic la un procent de 84% din cazuri (63 de pacienți)

Contribuții asupra tratamentului medical în hipertrofia benignă de prostată

Pe baza studiului efectuat pe cei 384 de pacienți diagnosticați cu hipertrofie benignă de prostată și pe baza literaturii medicale de specialitate lecturate, am ajuns la concluzia că emiterea unui algoritm de evaluare și tratament a pacienților cu tulburări urinare a tractului urinar inferior ar fi benefice pentru medicii de familie, dar și pentru specialiștii urologi.



Contribuții asupra tratamentului medical în hipertrofia benignă de prostată

Figura 32. Diagramă reprezentând algoritmul de tratament în hipertrofia benignă de prostată în funcție de tabloul clinic al pacientului. (V.P. = volumul prostatei, PSA = antigenul specific prostatei, IPSS = scorul simptomelor prostatei, L= calitatea vieții)

Contribuții asupra tratamentului medical în hipertrofia benignă de prostată

Capitolul VII

Concluzii

1. Tratamentul medical, non-invaziv ocupă un loc din ce în ce mai important în arsenalul terapeutic indicat în hipertrofia benignă de prostată.
2. Supravegherea activă ca și unic mijloc terapeutic non-invaziv este aproape inexistentă, datorită prezentării întârziate la urolog majoritatea pacienților necesitând terapie medicamentoasă.
3. Lotul studiat cuprinde un număr de 384 de pacienți cu vârste cuprinse între 50 și 87 de ani, pacienți care au fost împărțiți în trei categorii în funcție de valorile scorului SISP, volumului prostatic și valorii PSA.
4. Scorul Internațional al Simptomelor Prostatei (SISP sau IPSS) corect întocmit este esențial în stabilirea modalității de tratament non-invaziv.
5. Pe lângă pacienții cu simptomatologie ușoară, cei cu suferință moderată pot beneficia de terapie cu alfablocante.
6. Alfablocantele reprezintă terapia medicală cel mai frecvent aplicată pacienților cu hipertrofie benignă de prostată. Această clasă de medicamente determină atât o ameliorare rapidă și importantă a simptomelor, cât și o creștere semnificativă a debitului urinar.
7. Inhibitorii de 5 alfareductază determină o reducere substanțială a volumului prostatei, dar o ameliorare mai modestă a simptomelor comparativ cu alfablocantele.
8. Inhibitorii de 5 alfareductază pot fi utilizați cu succes ca monoterapie numai în cazul pacienților cu SISP sever, PSA sub 1,4 ng/ml, volum al prostatei peste 40 cmc.
9. Terapia combinată este superioară alfablocantelor și inhibitorilor de 5 alfareductază, atât în ceea ce privește eficacitatea pe termen scurt, cât și cea pe termen lung.
10. Factorii de risc ai eșecului tratamentului medical s-au dovedit a fi simptomatologia severă și volumul mare al prostatei. Identificarea acestor

Contribuții asupra tratamentului medical în hipertrofia benignă de prostată

factori ajută atât urologul, cât și pacientul în alegerea modalității optime de tratament.

11. A fost constatată o eficiență de 66,3% la pacienții tratați cu alfablocante, o eficiență de 75,76% din cazurile tratate cu inhibitori de 5 alfa reductază și o eficiență de 84% la pacienții tratați cu terapie combinată, cazurile cu eșec terapeutic fiind cele cărora valorile urmărite nu s-au ameliorat, indicându-li-se terapie chirurgicală, prin TUR-P.
12. Pentru instituirea unui tratament medicamentos rapid pacientului cu simptomatologie de hipertrofie benignă de prostată este necesară monitorizarea bărbatului cu vârsta peste 50 de ani de către medicul de familie. Medicul de familie trebuie să completeze împreună cu pacientul chestionarul SISP și să recomande dozarea PSA. Astfel, la prezentarea pacientului la urologul specialist, acesta să îi aplice terapia optimă după efectuarea ecografiei prostatice.
13. Rolul educației sanitare a populației este de mare importanță în diagnosticarea precoce a hipertrofiei benigne de prostată care poate beneficia de supraveghere activă (watchfull waiting), dar mai ales de tratament benefic în majoritatea cazurilor necomplicate. Am întocmit un ghid al pacientului cu adenom de prostată care propun să fie difuzat.
14. Nu se va recomanda niciodată un tratament medical până nu se va stabili diagnosticul corect al oricărei afecțiuni prostatice, principalele elemente de diagnostic fiind: anamneza, IPSS, tușeul rectal, PSA, ecografia, examenul de urină.
15. Medicul de familie va trimite specialistului urolog orice bărbat cu tulburări micționale de tract urinar inferior; urologul va stabili diagnosticul și va recomanda tratamentul; medicul de familie va acorda tratamentul și va urmări bolnavul, care periodic va beneficia de o reexaminare a urologului.
16. Tușeul rectal și PSA vor fi examene de rutină pentru orice bărbat trecut de 45 de ani, indiferent de afecțiunea pentru care se prezintă la medic.

Contribuții asupra tratamentului medical în hipertrofia benignă de prostată

17. În activitatea practică a medicului trebuie să se ia în considerație algoritmul pe care l-am stabilit în ceea ce privește utilizarea alfablocantelor, a inhibitorilor de 5 alfareductază și a terapiei combinate.
18. Idealul de viitor ar fi ca medicul de familie, folosind protocoalele de evaluare ale pacienților cu LUTS, să stabilească diagnosticul și să instituie tratamentul medical, urologului revenindu-i numai cazurile complicate, care beneficiaza de tratament inovativ.
19. Consider ca pasul important spre diagnostic și tratament corect ce poate duce la vindecare este prezentarea în timp util a pacientului la medic.

Contribuții asupra tratamentului medical în hipertrofia benignă de prostată

Bibliografie generală

1. Aarnink R., Beerlage H., de la Rosette J. et al. *Transrectal ultrasound of the prostate: innovations and future applications* // J. Urol., 1998; 159(5): 1568-1579.
2. Alonso S, Jara R, Martinez S, Hernández H. Validez diagnostica del tacto rectal en la era del antígeno específico de la próstata. Aten Primaria 2006; 37(1):9-15
3. American Urological Association, Inc. The management of benign prostatic hyperplasia. Baltimore (MD): American Urological Association, Inc.; 2003.
4. American Urological Association. Prostate-specific antigen (PSA) best practice policy. Oncology 2000 Feb;14 (2):267-86.
5. Anderson J., Roehrborn C., Schalken J. et al. *The progression of benign prostatic hyperplasia: examining the evidence and determining the risk* // Eur. Urol., 2001; 39(4): 390-399.
6. Andriole G., Guess H., Epstein J. et al. *Treatment with finasteride preserves usefulness of prostate specific antigen in the detection of prostate cancer: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial* // Urology, 1998; 52(2): 195-201.
7. Andriole G., Kirby R. *Safety and tolerability of the Dual 5 alpha-Reductase Inhibitor dutasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia* // Eur. Urol., 2003; 44(1): 82-88.
8. Anson B.J, McVay C.B, *Surgical anatomy*, 6d' ed, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1984.
9. Ansong KS, Lewis C, Jenkins P, Bell J: Epidemiology of erectile dysfunction. A community-based study in rural New York State. Ann Epidemiol. 2000; 10: 293–6

Contribuții asupra tratamentului medical în hipertrofia benignă de prostată

10. AUA practice guideline committee. *AUA guidelines on management of benign prostatic hyperplasia* // American Urological Association Education and Research, Inc., J. Urol., 2003; 170(2 Pt 1): 530-547 / Updated 2006.
11. Bard J, *Embryos/Color atlas of development*, Wolfe, London, 1994.
12. Barkin J., Guimaraes M., Jacobi G. et al. *Alpha-blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5-alpha-reductase inhibitor dutasteride* // Eur. Urol., 2003; 44(4): 461-466.
13. Barry M., Fowler F., O'Leary M. et al. *The American Urological Association Symptom Index for benign prostatic hyperplasia* // J. Urol., 1992; 148: 1549-1557.
14. Bobé A, Buil A, Allué B, Vila B. Patología prostática. FMC 2005; 12(3): 11-23.
15. Bobé Armant, Buil A, Grupo enfermo Prostático de la SCMFIC. Tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata. FMC 2002; 9(4): 290-9.
16. Bobé-Armant. Validez diagnóstica del tacto rectal. Aten Primaria. 2006; 37(1): 9-15.
17. Boyle P, Gould AL, Roehrborn CG. Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials. Urology 48 (3) 1996. pp398-405
18. Boyle P. *Epidemiology of benign prostatic hyperplasia: risk factors and concomitance with hypertension* // Br. J. Clin. Pract. Suppl., 1994; 74: 18-22.
19. Carballido JA, Rodríguez J, Llano J, Hiperplasia prostática benigna y Medicina Basada en la Evidencia: su aproximación a la práctica clínica. MedClin (Barc) 2000; 114(Supl2); 96-104.
20. Carroll P, Coley C, McLeod D, Schellhammer P, Sweat G, Wasson J, Zietman A, Thompson I. Prostate-specific antigen best practice policy--part I:

Contribuții asupra tratamentului medical în hipertrofia benignă de prostată

early detection and diagnosis of prostate cancer. *Urology* 2001 Feb;57 (2):217-24.

21. Carroll P, Coley C, McLeod D, Schellhammer P, Sweat G, Wasson J, Zietman A, Thompson I. Prostate-specific antigen best practice policy--part II: prostate cancer staging and post-treatment follow-up. *Urology* 2001 Feb;57 (2):225-9.
22. Chute C., Panser L., Girman C. et al. *The prevalence of prostatism: a population based survey of urinary symptoms* // *J. Urol.*, 1993; 150(1): 85-89.
23. Clinical Practice Guidelines. Low Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Hyperplasia. MOH Clinical Practice Guidelines. Singapore Ministry of Health; 2005.
24. Clinical Practice Guidelines. Prostate Cancer. MOH Clinical Practice Guidelines. Singapore Ministry of Health; 2000.
25. Cooke, B.A. and Sharpe, R.M.: *The Molecular and Cellular Endocrinology of the Testis*. New York, Raven Press, 1988.
26. Dahlstrand C., Walden M., Deirsson G. et al. *Transurethral microwave thermotherapy versus transurethral resection for symptomatic benign prostatic obstruction: a prospective randomized study with a 2-year follow-up* // *Br. J. Urol.*, 1995; 76(5): 614-618.
27. De Giorgi G, Luciani LG, Valotto C, Isola M, Zattoni F: Role of risk factors for erectile dysfunction in patients undergoing transurethral resection of the prostate: early impact on sexual function. *Arch. Ital. Urol. Androl.* 2005;77(3): 143-5
28. de la Rosette J., Alivizatos G., Madersbacher S. et al. *Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia* // European Association of Urology, 2008, 60 pp.
29. Debruyne F. *Alpha blockers: are all created equal?* // *Urology*. 2000; 56(5 Suppl 1): 20-2.

Contribuții asupra tratamentului medical în hipertrofia benignă de prostată

30. DeGroot, L.J. et al (eds.): Endocrinology. 2nd ed. Philadeplhia, W.B.Saunders Co., 1989.
31. Deliveiotis C, Liakouras C, Delis A, Slatariloost, Varkarakis J, Protogerou V: Prostate operations: long-term effects on sexual and urinary function and quality of life. Comparison with an age-matched control population. Urol. Res. 2004; 32(4):283-9
32. Donovan JL, Frankel SJ, Nanchahal K et al.: Prostatectomy for benign prostatic hyperplasia. in Stevens A, Raftery J eds, Health Care Needs Assessment. Vol. 2. Oxford. Radcliffe Medical Press, 1994: p. 140–201
33. El Din K., de Wildt M., Rosier P. et al. *The correlation between urodynamic and cystoscopic findings in elderly men with voiding complaints* // J. Urol., 1996; 155(3): 1018-1022.
34. Epstein R., Lydick E., de Labry L. et al. *Age-related differences in risk factors for prostatectomy for benign prostatic hyperplasia: the VA Normative Aging Study* // Urology 1991; 38(Suppl. 1): 9-12.
35. Fagelman E., Lowe F. *Herbal medications in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH)* // Urol. Clin. North. Am., 2002; 29(1): 23-239.
36. Finnish Medical Society Duodecim. Benign prostatic hyperplasia. In: EBM Guidelines. Evidence-Based Medicine [CD-ROM]. Helsinki, Finland: Duodecim Medical Publications Ltd.; 2004 Jun.
37. Flanigan R., Reda D., Wasson J. et al. *5-year outcome of surgical resection and watchful waiting for men with moderately symptomatic BPH: a department of Veterans Affairs cooperative study* // J. Urol., 1998; 160(1): 12-1.
38. Gacci M, Mondaini N, Bartoletti R, Travaglini F, Rizzo M. Benign prostatic hypertrophy and sexual activity: evaluation of prostate symptoms (IPSS) and erectile function (IIEF). Int J Androl 2000; 23(Suppl. 1): PO136

Contribuții asupra tratamentului medical în hipertrofia benignă de prostată

39. Gallucci M., Puppo P., Perachino M. et al. *Transurethral electrovaporization of the prostate vs. transurethral resection. Resection of a multicentric, randomised clinical study on 150 patients* // Eur. Urol., 1998; 33(4): 359-364.
40. Garraway WM, Collins GN, Lee RJ: High prevalence of benign prostatic hypertrophy in the community. *Lancet* 1991; 338: 469
41. Girman C., Jacobsen S., Guess H. et al. *Natural history of prostatism: relationship among symptoms, prostate volume and peak urinary flow* // J. Urol., 1995; 153(5): 1510-1515.
42. Grino P., Bruskewitz R., Blaivas J. et al. *Maximum urinary flow rate by uroflowmetry: automatic or visual interpretation* // J. Urol., 1993; 149(2): 339-341.
43. Hartung R., Leyh H., Liapi C. et al. *Coagulating intermittent cutting. Improved highfrequency surgery in transurethral prostatectomy*, Eur. Urol., 2001; 39(6): 676-681.
44. Hay-Smith J, Herbison P, Mørkved S. Fisioterapia para la prevención de la incontinencia urinaria y fecal en adultos (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible a: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
45. Hinton, B.T. and Turner, T.T: Is the epididymis a kidney analogue? *News Physiol. Sci*, 3: 28, 1988.
46. Holtgrewe H.L. – Current trends in management of men with lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1998; 51 (Suppl. A): 1-7.
47. Hu Z, Wang Y, Graham WV, Su L, Musch MW, Turner VR: MAPKAPK-2 is a critical signaling intermediate in NHE3 activation following Na⁺ glucose cotransport. *J Biol Chem*. 2006; 281(34):24247-53

Contribuții asupra tratamentului medical în hipertrofia benignă de prostată

48. Institute for Clinical System Improvement. Health Care Guideline. Prostate specific antigen as Screening Test for Prostate Cancer: update report. ICSI: 1999.
49. Jacobsen S., Jacobson D., Girman C. et al. *Natural history of prostatism: risk factors for acute urinary retention* // J. Urol., 1997; 158(2): 481-487.
50. Jirâsek J.E, *Developmental of the genital system and male pseudohermaphroditism*, Johns Hopkins Press, Baltimore, 1971.
51. Kabalin J. *Neodymium: YAG laser coagulation prostatectomy for patients in urinary retention* // J. Endourol., 1997; 11(3): 207-209.
52. Kirby R. McConnell JD. *Fisiologia de la Hiperplasia benigna de la próstata*. Barcelona: FastFact.J&C. Ediciones Médicas. 1998.
53. Kirby R. McConnell JD. *Hiperplasia benigna de la próstata*. 2da Ed. Oxford: 1999.
54. Knobil, E. et al (eds.): *The Physiology of Reproduction*. New York, Raven Press, 1988.
55. Koch W., Ezz E., de Wildt M. et al. *The outcome of renal ultrasound in the assessment of 556 consecutive patients with benign prostatic hyperplasia* // J. Urol., 1996; 155(1): 186-189.
56. Kuntz R., Lehrich K. *Transurethral holmium laser enucleation versus transvesical open enucleation for prostate adenoma greater than 100 grm: a randomised prospective trial of 120 patients* // J. Urol., 2002; 168(4 Pt 1): 1465-1469.
57. Larsen W.J, *Human embryology*, 2nd ed, Churchill Livingstone, New York, 1997.
58. Lepor H. *Long-term evaluation of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia: placebo-controlled, double-blind extension of phase III trial* // Urology 1998; 51(6): 901-906.

Contribuții asupra tratamentului medical în hipertrofia benignă de prostată

59. Leung, P.C.K. et al (eds.): *Endocrinology and Physiology of Reproduction*. New York, Plenum Publishing Corp, 1987.
60. Madersbacher S., Kratzik C., Susani M. et al. *Tissue ablation in benign prostatic hyperplasia with high intensity focused ultrasound* // J. Urol., 1994; 152(6 Pt 1): 1956-1960.
61. Madersbacher S., Marberger M. *Is transurethral resection of the prostate still justified?* // Br. J. Urol., 1999; 83(3): 227-237.
62. Madersbacher S., Schatzl G., Djavan B. et al. *Long-term outcome of transrectal highintensity focused ultrasound therapy for benign prostatic hyperplasia* // Eur. Urol., 2000; 37(6): 687-694.
63. Mahesh, V.B. et al (eds.): *Regulation of Ovarian and Testicular Function*. New York, Plenum Publishing Corp, 1987.
64. Marberger M., Harkaway R, de la Rosette J. – *Optimising the Medical Management of Benign Prostatic Hyperplasia*. *European Urology* 45 (2004), 411-419
65. Marx, J.L: *Sexual responses are almost all in the brain* science, 241: 903, 1988.
66. McConnell G, Liebre M, Logan H, *The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia*. *N Eng J med* 1998; 338: 557-63.
67. McConnell J., Bruskewitz R., Walsh P. et al. *The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia* // *New Engl. J. Med.*, 1998; 338(9): 557-563.
68. McMinn R.M.H, *Last's anatomy regional and applied*, 8th ed., Churchill Livingstone, New York, 1990.

Contribuții asupra tratamentului medical în hipertrofia benignă de prostată

69. Mearini E., Marzi M., Mearini L. et al. *Open prostatectomy in benign prostatic hyperplasia: 10-year experience in Italy* // Eur. Urol., 1998; 34(6): 480-485.
70. Medina JJ, Parra RV, Moore RG. Benign prostatic hiperplasia (the aging prostate). Med Clin North Am.1999.Sep;83(5); 1213-29.Resumen.
71. Meigs J., Barry M. *Natural history of benign prostatic hyperplasia*. In: Kirby R et al., eds. Textbook of benign prostatic hyperplasia // Oxford: Isis Medical Media, 1996, pp. 125-135.
72. Meigs JB, Mohr B, Barry MJ, Cos MM, McKinlay JB. Risk factors for clinical benign prsotatic hyperplasia in a community-based population of health aging men. Jclin.Epidemiol.2001; 54:935-44.
73. Michel M., Knoll T., Trojan L. et al. *Rotoresect for bloodless transurethral resection of the prostate: a 4-year follow-up* // BJU Int 2003; 91(1): 65-68.
74. Michel M., Mehlburger L., Schumacher H. et al. *Effect of diabetes on lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia* // J. Urol., 2000; 163(6): 1725-1729.
75. Minardi D., Garafolo F., Yehia M. et al. *Pressure-flow studies in men with benign prostatic hypertrophy before and after treatment with transurethral needle ablation* // Urol. Int., 2001; 66(2): 89-93.
76. Negro-Vilar, A. et al: Andrology and Human Reproduction. New York, Raven Press, 1988.
77. Netto N. Jr, de Lima M., Netto M. et al. *Evaluation of patients with bladder outlet obstruction and mild international prostate symptom score followed up by watchful waiting* // Urol., 1999; 53(2): 314-316.
78. Nickel J., Fradet Y., Boake R. et al. *Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: results of a 2-year randomised controlled trial (the PROSPECT Study)* // CMAJ 1996; 155(9): 1251-1259.

Contribuții asupra tratamentului medical în hipertrofia benignă de prostată

79. O'Rahilly R, Miiller Fabiola, *Human embryology and teratology*, 2nd ed, A. John Wiley & Sons, Inc, Publication, New York, 1996.
80. Pace G., Selvaggio O., Palumbo F. et al. *Initial experience with a new transurethral microwave thermotherapy treatment protocol '30-minute TUMT'* // Eur. Urol., 2001;39(4):405-411;
81. Perrera ND, Hill JT: Erectile and ejaculatory failure after transurethral resection of the prostate. Ceylon Med J. 1998; 43(2):74-7
82. Postius R, Castro Díaz D, Tratamiento farmacológico de la hiperplasia benigna de próstata basado en la evidencia.Rev.Clin Esp.1999; 58-61.
83. Poulakis V, Ferakis N, Witzsch U, de Vriesl E, Becht E. Erectile dysfunction after transurethral resection of the prostate for lower urinary tract symptoms: results from a center with over 500 patients. Asian J Androl. 2006; 8(1):69-74
84. PRODIGY Guidance–Prostate - benign hyperplasia. October 2004.
85. Quirinia A., Hoffmann A. *Bladder diverticula in patients with prostatism* // Int. Urol. Nephrol., 1993; 25(3): 243-247.
86. Recommendations from the American Cancer Society Workshop on Early Prostate Cancer Detection, May 4-6, 2000 and ACS guideline on testing for early prostate cancer detection: update 2001. CA Cancer J Clin 2001 Jan-Feb;51(1):39-44.
87. Reppert, S.M. et al: Putative melatonin receptors în human biological clock. Science, 242: 78, 1988.
88. Revista Venezolana de Urología. Vol. 44.Jul-Dic.1997.
89. Roehrborn C. *Accurate determination of prostate size via digital rectal examination and transrectal Ultrasound* // Urology, 1998; 51(Suppl. 4A): 19-22.

Contribuții asupra tratamentului medical în hipertrofia benignă de prostată

90. Roehrborn C., Boyle P., Bergner D. et al. *PLESS Study Group Serum prostate-specific antigen and prostate volume predict long-term changes in symptoms and flow rate: results of a fouryear, randomized trial comparing finasteride versus placebo* // Urology, 1999; 54(4): 662-669.
91. Roehrborn C., Malice M., Cook T. et al. *Clinical predictors of spontaneous acute urinary retention in men with LUTS and clinical BPH: A comprehensive analysis of the pooled placebo groups of several large clinical trials* // Urology, 2001; 58(2): 210-216.
92. Satoh M., Histogenesis and organogenesis of the gonad în human embryos, *J. Anat.* 1991, 177-85.
93. Scheckowitz E., Resnick M. *Imaging of the prostate. Benign prostatic hyperplasia* // Urol. Clin. North. Am., 1995; 22(2): 321-332.
94. Schumacher G.E, *Embryonale Entwicklung des Menschen*. 9. Aufl. Berlin: Verl. Volk. Gesundheit, 1998.
95. Screening for prostate cancer: recommendations and rationale. *Ann Intern Med* 2002 Dec 3;137(11):915-6.
96. Seftel AD: Erectile dysfunction in the elderly: epidemiology, etiology and approaches to treatment. *J Urol* 2003; 169: 1999
97. Skandalakis J.E, Gray S.W, *Embryology for surgeons*, 2nd ed, Williams & Wilkins, Baltimore, 1994.
98. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003 Jan-Feb;53(1):27-43.
99. Soderdahl D., Knight RW, Hansberry KL: Erectile dysfunction following transurethral resection of the prostate. *J Urol* 1996; 156: 1354
100. Soderdahl DW, Knight RW, Hansberry KL: Erectile dysfunction following transurethral resection of the prostate. *J Urol* 1996; 156(4):1354-6

Contribuții asupra tratamentului medical în hipertrofia benignă de prostată

101. Soules, M.R: Problems în Reproductive Endocrinology and Infertility. New York, Elsevier Science Publishing Co., 1989.
102. Spark, R.F.: The Infertile Male. New York, Plenum Publishing Corp, 1988. Wasserman, P.M. Eggs, sperm and sugar. A recipe for fertilization. News Physiol. Sci, 3: 120, 1988.
103. Taher A: Erectile dysfunction after transurethral resection of the prostate: incidence and risk factors; World J Urol. 2004; 22(6): 457-60
104. Tkocz M., Prajsner A. *Comparison of long-term results of transurethral incision of the prostate with transurethral resection of the prostate, in patients with benign prostatic hypertrophy* // Urol., 2002; 21(2): 112-116.
105. Tode V. *Urologie clinic*, Ed. Companiei Naționale APMC Constanța 2000
106. Tuhkanen K, Heino A, Aaltoma S, Ala-Opas M: Sexual function of LUTS patients before and after neodymium laser prostatectomy and TURP. A prospective, randomized trial. Urol. Int. 2004; 73(2):37-42
107. University of Michigan Health System. UMHS Adult Preventive Health Care: Cancer Screening, May, 2004.
108. Urología Colombiana. Octubre 1994. Vol. IV.
109. Van Venrooij G., Eckhardt M., Gisholf K. et al. *Data from frequency-volume charts versus symptom scores and quality of life score in men with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia* // Eur. Urol., 2001; 39(1): 42-47.
110. Vaughan D., Imperato-McGinley J., McConnell J. et al. *Long-term (7 to 8-year) experience with finasteride in men with benign prostatic hyperplasia* // Urology, 2002, 60(6): 1040-1044.
111. Vesely S., Knutson T., Damber J. et al. *Relationship between age, prostate volume, prostate-specific antigen, symptom score and uroflowmetry*

Contribuții asupra tratamentului medical în hipertrofia benignă de prostată

in men with lower urinary tract symptoms // Scand. J. Urol. Nephrol., 2003; 37(4): 322-328.

112. Walsh A: Indications for prostatic surgery and selection of operation. BJU Int 2003; 91(3):196-200
113. Walsh PC Transurethral resection of the prostate. in Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds) Campbells urology, 7th edn. WB Saunders, Philadelphia, p. 1511
114. Wartenberg H, „Differentiation and development of the testes”, în H. Burger și D. de Kretser (eds.), *The testis*, 2nd ed, Chap. 2, Raven Press, New York, 1989.
115. Wilkinson A., Wild S. *Is pre-operative imaging of the urinary tract worthwhile in the assessment of prostatism?* Br. J. Urol., 1992; 70(1): 53-57.
116. Wilkinson A., Wild S. *Survey of urological centres and review of current practice in the pre-operative assessment of prostatism* // Br. J. Urol., 1992; 70(1): 43-45.
117. Wilt T., Ishani A., Mac Donald R. et al. *Pygeum africanum for benign prostatic hyperplasia* // Cochrane Database Syst. Rev., 2002; (1): CD001044
118. Wilt T., Ishani A., Stark G. et al. *Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia* // Cochrane Database Syst. Rev., 2000; (2): CD001423. .
119. Wilt TJ, Howe RW, Rutks IR, MacDonald R. Terazosina para la hiperplasia prostática benigna (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible a: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
120. Yoichi A, Yoshitaka A, Kazutoshi O, Hiroshi M, Naoki T, Yosuke M, ShinyaM, Keiji O: Impact of interventional therapy for benign prostatic hyperplasia on QoL and sexual function: a prospective study. J Urol 2000; 164: 1206

Contribuții asupra tratamentului medical în hipertrofia benignă de prostată

121. Zhou XH, McClish DK, Obuchowshi NA – Statistical Methods in Diagnostic Medicine, Wiley Europe Publisher, 2002
122. Zlotta A., Giannakopoulos X., Maehlum O. et al. *Long-term evaluation of transurethral needle ablation of the prostate (TUNA) for treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: clinical outcome up to five years from three centers* // Eur. Urol., 2003; 44(1): 89-93.