

STANOVENIE INFRAVEZIKÁLNEJ OBŠTRUKCIE U MUŽOV S BENÍGNOU HYPERPLÁZIOU PROSTATY POMOCOU TLAKOVO-PRIETOKOVÝCH MERANÍ A ANALÝZY Dx/CLIM

ŠVIHRA J., BOS R., ROLLEMA H.J., JANKNEGT R.A.

PRESSURE/FLOW STUDIES WITH Dx/CLIM ANALYSIS IN THE MANAGEMENT OF INFRAVESICAL OBSTRUCTION IN MEN WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

Background: Quantification of infravesical obstruction is important in the management of clinical benign prostatic hyperplasia (BPH).

Objectives: The assessment of obstruction degree according to the urethral resistance parameter (URA) and bladder contractility (W) with software Dx/CLIM.

Methods: The study retrospectively analysed a group of 61 patients with BPH in order to assess the degree of obstruction and bladder contractility. Each of the patients underwent pressure/flow studies with Dx/CLIM analysis (URA < 29 cm H₂O — unobstructed, W_{max} > 12,8 W/m² — normal bladder contractility) and symptom score evaluation (maximum 15 points). In a dose-finding, placebo-controlled study 12 patients received 2 mg of doxazosin (alpha-1 blocker) and 11 patients received placebo during 4 weeks of treatment.

Results: 15 patients were unobstructed (25 %) out of whom 10 had poor bladder contractility. Obstruction was present in 46 patients (75 %) out of whom 18 had impaired contractility. During treatment, the symptom score decreased statistically significantly in both groups (p < 0,05). URA decreased significantly only in the 2 mg group (2 mg group: baseline URA = 53,9, final mean URA = 40,1, p < 0,05; placebo group: baseline URA = 52,9, final mean URA = 56,1). Detrusor contractility was not significantly affected.

Conclusions: Pressure/flow studies with Dx/CLIM analysis are very useful in the selection of BPH patients for treatment modalities and in the assessment of efficacy. Doxazosin decreases urethral resistance effectively. (Tab. 3, Fig. 3, Ref. 12.)

Key words: contractility, doxazosin, quantification of obstruction, pressure flow studies, prostatic hypertrophy.

Pozadie problému: Kvantifikácia infravezikálnej obštrukcie je dôležitá pri hodnotení klinickej benígnej hyperplázie prostaty (BPH).

Cieľ a východiská sledovania: Hodnotenie stupňa obštrukcie podľa faktora uretrálnej rezistencie (URA) a kontraktility mechúra (W) pomocou programu Dx/CLIM.

Metódy: V retrospektívnej štúdiu u 61 pacientov s BPH sme sledovali stupeň obštrukcie a kontraktilitu mechúra. Každému pacientovi sa urobili tlakovo-prietokové merania s analýzou Dx/CLIM (URA < 29 cm H₂O bez obštrukcie, W_{max} > 12,8 W/m² normálna kontraktilita mechúra) a symptómové skóre (maximum 15 bodov). V kontrolovanej štúdiu dostávali 12 pacienti doxazosín (alfa₁-blokátor) 2 mg denne a 11 pacientov placebo v priebehu 4 týždňov. Dx/CLIM sa vyšetril pred liečbou a počas liečby.

Výsledky: 15 pacienti nemali obštrukciu (25 %), z toho 10 mali ochabnutý mechúr. Obštrukciu mali 46 pacienti (75 %) a ochabnutá kontraktilita bola v 18 prípadoch. Počas liečby doxazosínom kleslo symptómové skóre štatisticky signifikantne v oboch skupinách (p < 0,05). URA sa znížil signifikantne iba v 2 mg skupine (2 mg skupina URA = 53,9 versus 40,1 p < 0,05, placebo skupina URA = 52,9 versus 56,1). Kontraktilita detruzora bola bez zmien.

Záver: Tlakovo-prietokové merania s analýzou Dx/CLIM sú užitočné v selekcii pacientov s BPH pre liečebné modalítity a v sledovaní účinnosti. Doxazosín efektívne znižuje rezistenciu uretry. (Tab. 3, obr. 3, lit. 12.)

Kľúčové slová: doxazosín, kontraktilita, kvantifikácia obštrukcie, tlakovo-prietokové merania, hypertrofia prostaty.

Bratisl Lek Listy 1997; 98: 28–31

Bratisl. lek. Listy, 98, 1997, č. 1, s. 28–31

be BPH si vynútili kvantifikáciu analýz. Prvou použitou metódou je faktor uretrálnej rezistencie — URA, ktorý je špecifický pre BPH (Griffiths a spol., 1988).

Starnutie svalstva močového mechúra (detruzora) zapríčiňuje široké spektrum príznakov dolných močových ciest (Hald a spol., 1993). Štúdium kontraktility detruzora (W) ako hlavného zdroja energie pri močení umožňuje patofyziologické vysvetlenie infra-vezikálnej obštrukcie pri BPH (Griffiths a spol., 1988).

Cieľom našej práce bolo v klinických podmienkach overiť aplikáciu URA a W pomocou počítačového spracovania Dx/CLIM (Rollema, 1994).

Práca vznikla počas študijného pobytu autora na Urologickej klinike AZM v Maastrichte v Holandsku.

Klinický súbor a metódy

V skupine 61 pacientov s klinickou BPH sme retrospektívne analyzovali výsledky tlakovo-prietokových meraní. Stredný vek pacientov bol 65 rokov, rozsah 51—80 rokov. Vstupnými kritériami boli: vek nad 50 rokov, viac ako 2 symptómy dolných močových ciest s aktuálnym skóre nad 6 bodov (maximum 15 bodov), maximálny prietok pri voľnej uroflowmetrii pod 15 ml/s a neprítomnosť medikamentov i ochorenie ovplyvňujúcich dolné močové cesty. Symptómové skóre tvorili urgencia (0—2 body), nyktúria (0—3 body), chabý prúd pri močení (0—2 body), retardácia štartu močenia (0—3 body), urgentná inkontinencia (0—3 body) a inkontinencia (0—2 body). Pri neprítomnosti symptómu bola hodnota 0 bodov a pri trvalom symptóme 2, resp. 3 body.

Tlakovo-prietokové merania sa urobili štandardným postupom u všetkých pacientov. Pacienti prišli na vyšetrenie nevy-močením. Do plného močového mechúra sme vpichli suprapubickým prístupom troakár, cez ktorý sme vložili dvojcestný pig-tailový drén (Braun) hrúbky Ch-9. Uretra ostala intaktná. Následne sme zaviedli do rekta mikročipovú tlakovú sondu. Po vynulovaní sústavy pacient močil do uroflowmetra a zmeny sme zaznamenávali v čase. Vyšetrovali sme spravidla trikrát. Záznamy sme spracovali softwarom Dx/CLIM s nálezom najnižšieho faktora uretrálnej rezistencie (URA) a najvyššou maximálnou kontraktilitou svaloviny mechúra (W_{max}).

Výpočet oboch parametrov sa stanovil podľa Griffithsa a spol. (1989).

Faktor uretrálnej rezistencie sa vypočítal ako priesečník tlakovej osi s kvadratickou funkciou tlaku a prietoku:

$$URA = [(1+4 \cdot d \cdot Q^2 \cdot p_{det})^{1/2} - 1] / (2 \cdot d \cdot Q^2),$$

kde konštanta $d = 3,8 \cdot 10^{-4}$, Q označuje maximálny prietok v ml/s a p_{det} opisuje tlak detruzora pri maximálnom prietoku v cmH_2O . Jednotkami URA sú cmH_2O .

Hodnota kontraktility WF zahrňuje okrem tlaku a prietoku aj rýchlosť kontrakcie v_{det} (mm/s) podľa aktuálneho vymočeného objemu V (ml):

$$WF = [(p_{det} + a) \cdot (v_{det} + b) - a \cdot b] / 2 \cdot \pi,$$

$$\text{kde } v_{det} = Q / 2 \cdot [3 \cdot (V + V_0) / 4 \cdot \pi]^{2/3},$$

V_0 , a , b sú konštantné z hodnotami 10 ml, 25 cmH_2O a 6 mm/s. Rýchlosť kontrakcie v_{det} sa udáva v mm/s. Údaj WF sa vyjadruje vo wattoch na meter štvorcový aktívnej plochy močového mechúra a znázorňuje sa graficky oproti objemu. Z grafu určíme maximálnu kontraktilitu W_{max} .

Normálne hodnoty boli určené diskriminačnou analýzou, keď $URA < 29 cmH_2O$ označovala močenie bez obštrukcie a $W_{max} \geq 12,8 W/m^2$ charakterizovala normálnu kontraktilitu močového mechúra (Griffiths a spol., 1989; Rollema a Mastrigt, 1992).

U 23 pacientov sme sledovali účinok selektívneho alfa₁-blokátora doxazosinu (Cardura, Pfizer) s dávkou 2 mg denne v 12 a s placebom v 11 prípadoch. Analýzu Dx/CLIM sme hodnotili pred štvortýždňovou liečbou a počas nej.

Výsledky sme štatisticky spracovali pomocou programu SPSS+4.01 neparametrickým Wilcoxonovým a Mannovým-Whitneyovým U-testom. Hodnotu $p < 0,05$ sme určili ako štatisticky signifikantnú.

Výsledky

Infra-vezikálnu obštrukciu sme diagnostikovali u 46 pacientov, pričom priemerný URA dosahoval stredne závažné hodnoty a priemerná W_{max} bola fyziologická. Pacienti bez obštrukcie mali rovnaké skóre symptómov dolných močových ciest a nižšie močové rezíduum. Zistili sme signifikantné rozdiely podľa Mannovho—Whitneyho testu vo všetkých základných parametroch oboch skupín okrem symptómového skóre (tab. 1).

Typický fyziologický záznam mikcie má nízky URA a dostatočne vysoký W_{max} (obr. 1). Pri starnutí močového mechúra sa znižuje W_{max} . Ak chýba obštrukcia, tak ju napodobňuje poruchou vyprázdňovania (obr. 2). Charakteristický záznam kompenzačného štádia BPH má zvýšený URA a W_{max} (obr. 3).

Tab. 1. Charakteristika pacientov (n=61).

Tab. 1. Characteristics of patients (n=61).

	URA < 29 cmH_2O	URA ≥ 29 cmH_2O
Počet pacientov	15	46
Number of patients		
URA (cmH_2O)	21,3±4,5	50,0±16,0*
W_{max} (W/m^2)	12,0±4,3	15,8±6,0*
Q_{max} (ml/s)	11,1±4,3	6,5±2,0*
Reziduálny moč (ml)	61,9±59,2	107,3±77,6*
Residual urine (ml)		
Symptómové skóre	9,9±1,8	9,6±2,5 n.s.
Symptom score		

URA — faktor uretrálnej rezistencie
urethral resistance factor

W_{max} - maximálna kontraktilita detruzora
maximum contractility of detrusor

Q_{max} - maximálny prietok moču
maximum flow of urine

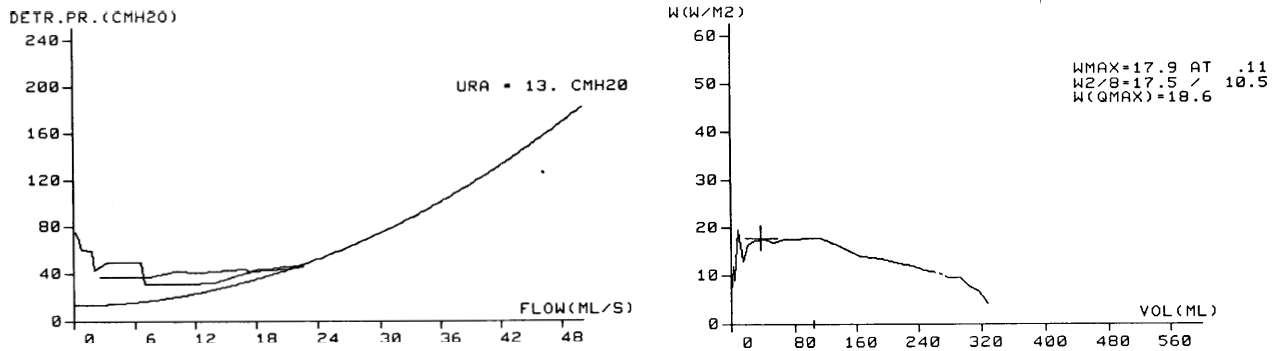
$p < 0,05$ (Mann-Whitney U test)

n.s. - nesignifikantné,
non significant

Tab. 2. Charakteristika skupiny pacientov (n=61).

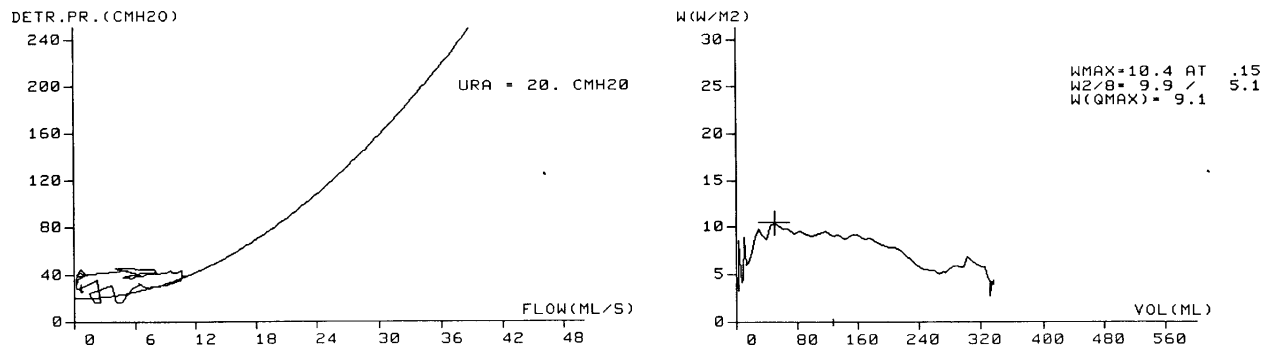
Tab. 2. Characteristics of patients group (n=61).

	Bez obštrukcie Nonobstruction URA < 29 cmH_2O	Obštrukcia Obstruction URA ≥ 29 cmH_2O	Spolu Total
Normálna kontraktilita Normal contractility $W_{max} \geq 12,8 W/m^2$	5 (8,2 %)	28 (45,9 %)	33 (54,1 %)
Ochabnutá kontraktilita Impaired contractility $W_{max} < 12,8 W/m^2$	10 (16,4 %)	18 (29,5 %)	28 (45,9 %)
Spolu Total	15 (24,6 %)	46 (75,4 %)	61 (100 %)



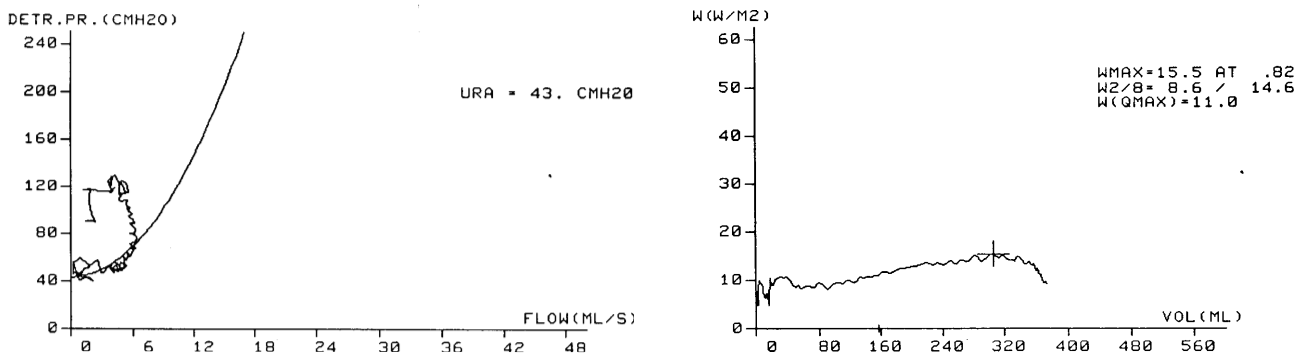
Obr. 1. Analýza Dx/CLIM — originálne záznamy. Vľavo — normálne močenie bez infravezikálnej obštrukcie, vpravo — normálna kontraktilita mechúra.

Fig. 1. Analysis Dx/CLIM — original traces. Left — normal voiding without infravesical obstruction, right — normal bladder contractility.



Obr. 2. Analýza Dx/CLIM — originálne záznamy. Vľavo — močenie bez obštrukcie, vpravo — ochabnutá kontraktilita mechúra.

Fig. 2. Analysis Dx/CLIM — original traces. Left — voiding without obstruction, right — impaired bladder contractility.



Obr. 3. Analýza Dx/CLIM — originálne záznamy. Vľavo — s obštrukciou, vpravo — normálna kontraktilita mechúra.

Fig. 3. Analysis Dx/CLIM — original traces. Left — obstructed voiding, right — normal bladder contractility.

Normálna kontraktilita bola v 33 prípadoch, z toho v 5 bez obštrukcie. Ochabnutá kontraktilita sa v skupine bez obštrukcie vyskytovala častejšie (10/15 pacientov) ako v obštrukčnej skupine (18/46 pacientov) (tab. 2).

Terapeutický efekt doxazosínu sa dosiahol významným znížením URA podľa Wilcoxonovho testu. Ostatné sledované parametre sa počas liečby nezmenili. Placebo významne neovplyv-

nilo odpor uretry (tab. 3). Počas liečby symptómové skóre signifikantne kleslo v oboch skupinách.

Diskusia

Roku 1994 bolo na Slovensku 1929 transuretrálnych resekcii prostaty. V porovnaní s niektorými západoeurópskymi krajinami

Tab. 3. Charakteristika obštrukčnej skupiny pred liečbou a počas jej podľa dávky (n=23).**Tab. 3. Characteristics of obstructed group before and during treatment according to the dose (n=23).**

Počet pacientov Number of patients	11	12
Doxazosin (mg)	0	2
URA (cmH ₂ O): pred (before) počas (during)	52,9 56,1 n.s.	53,9 40,1*
W _{max} (W/m ²): pred (before) počas (during)	12,8 11,2 n.s.	13,6 12,7 n.s.
*p<0,05 (Wilcoxonov test) n.s. — nesignifikantné non significant		

je tento počet polovičný a aj relatívna indikácia k prostatektómii je o polovicu nižšia (Horňák, 1995). Kontrolované štúdie jednoznačne dokázali signifikantne horší pooperačný výsledok u pacientov bez infravezikálnej obštrukcie, ale s klinickou BPH (Jensen a spol., 1988; Rollema a Mastrigt, 1992).

Naše výsledky ukazujú, že 25 % pacientov nemalo obštrukciu napriek symptómom dolných močových ciest typických pre BPH. Je to v zhode s inými autormi, keď Rollema a Mastrigt (1992) našli 34 % a Jensen a spol. (1988) 28 % pacientov bez obštrukcie.

Významným faktorom je podiel ochabnutého svalstva močového mechúra na klinický obraz BPH (Rollema a Mastrigt, 1992). V našom súbore v skupine bez obštrukcie prevažovali pacienti s ochabnutým mechúrom. Podobný nález sa však vyskytoval aj pri obštrukcii, ale analýza Dx/CLIM exaktne určila príčinu chabého prúdu pri močení, resp. dekompenzačného štádia BPH.

Pri štandardnom diagnostickom postupe (anamnéza, digitálne rektálne vyšetrenie veľkosti prostaty, reziduálny moč a maximálny prietok) nemožno potvrdiť obštrukciu pri ochabnutom mechúri. Stav vyžaduje tlakovo-prietokové merania. Pri silnej kontraktilitate nám stačí na diagnózu meranie maximálneho prietoku.

Tento fenomén možno využiť v diagnostike obštrukcie pomocou diagnostickej uroflowmetrickej klasifikácie (Švihra a Kliment, 1995). Rýchlosť kontraktility nepriamo určuje stav svalstva mechúra (Rollema, 1994).

Uvedené zistenia podporujú odôvodnenosť zmeny termínu prostatizmu na symptómy dolných močových ciest — LUTS (Lower urinary tract symptoms) pri klinickej BPH (Abrams, 1994). Prostatizmus a BPH asociujú v bežnej praxi obštrukciu a výsledkom môže byť nesprávna indikácia k prostatektómii (Blaivas, 1990).

Urodynamické vyšetrenia sa považujú za náročné a komplikované analýzy. Dx/CLIM poskytuje nielen rýchlu a dostatočnú klinickú spoľahlivosť, ale aj kvantifikáciu obštrukcie a dynamiky svalstva mechúra.

To, že hladké svalstvo prostaty a hrdla mechúra je inervovaná alfaadrenergicky, sa využilo v medikamentóznej liečbe BPH (Goncalves a Džurný, 1991). Pri testovaní nových terapeutických postupov sme použili Dx/CLIM v sledovaní účinku doxazosínu. Tento selektívny dlho účinkujúci alfa₁-blokátor je výhodný pre dávkovanie a dobrú toleranciu (Kliment, 1995).

URA klesol signifikantne iba v prípade 2 mg dávky doxazosínu denne, skupina s placebom ostala bez zmeny. Aj Chapple a spol. (1994) našli signifikantné zníženie mikčného tlaku, aj keď uretrálnu rezisten-

ciu nekvantifikovali. V našom súbore kontraktilita mechúra ostala bez zmeny v oboch sledovaných skupinách. Úprava obštrukcie pri farmakoterapii nie je úplná, pretože po operačnom odstránení prekážky sa ochabnutá kontraktilita môže upraviť (Rollema a Mastrigt, 1994).

Záver

1. Kvantifikácia infravezikálnej obštrukcie umožňuje diagnostikovať aj minimálne zmeny pri liečbe BPH.

2. Faktor uretrálnej rezistencie URA spĺňa nároky dostatočnej klinickej spoľahlivosti s fyziologickou hodnotou pod 29 cmH₂O

3. Stanovenie kontraktility svalstva močového mechúra významne spresňuje príčinu ťažkostí pacienta pri BPH.

4. Dx/CLIM uľahčuje analýzu rezistencie i kontraktility v jednoduchej forme, ktorá je klinicky spoľahlivá.

5. Doxazosin (Cardura, Pfizer) signifikantne znižuje obštrukciu pri BPH.

Literatúra

Abrams P.: New words for old: lower urinary tract symptoms for „prostatism“. *Brit. Med. J.*, 308, 1994, č. 6934, s. 929—930.

Blaivas J.G.: Multichannel urodynamic studies in men with benign prostatic hyperplasia. Indications and interpretation. *Urol. North. Amer.*, 17, 1990, č. 3, s. 543—552.

Goncalves F., Džurný O.: Prazosin (Deprazolin Spofa) v konzervatívnej liečbe pacientov s benígnou prostatickou hyperpláziou. *Lek. Obzor*, 40, 1991, č. 7, s. 393—396.

Griffiths D., Mastrigt van R., Bosch R.: Quantification of urethral resistance and bladder function during voiding, with special reference to the effects of prostate size reduction on urethral obstruction due to benign prostatic hyperplasia. *Neurourol. Urodyn.*, 8, 1989, č.1, s. 17—27.

Hald T., Elbadawi A., Horn T., Homma Y., Keuppens F., Keith Light J., Lindstrom S., Thuroff J., Wein A.: The effects of obstruction and ageing on the function of the lower urinary tract. S. 87—128. In: Cockett A.T. a spol. (Eds.): *The 2nd International Consultation on BPH*. Paris, World Health Organisation 1993.

Horňák, M.: Aký má byť podiel chirurgie na liečbe pacientov s benígnou prostatickou hyperpláziou? *Prostata*, 1, 1995, č. 2, s. 2—3.

Chapple C.R., Carter P., Christmas T.J., Kirby R.S., Bryan J., Milroy E.J.G., Abrams P.: A three month double-blind study of doxazosin as treatment for benign prostatic bladder outlet obstruction. *Brit. J. Urol.*, 74, 1994, č. 1, s. 50—56.

Jensen K.M.E., Jorgensen J.B., Mogensen P.: Urodynamics in prostatism: II. Prognostic value of pressure-flow study combined with stop-flow test. *Scand. J. Urol. Nephrol., Suppl.* 114, 1988, s. 72—77.

Kliment J.: Možnosti medikamentózneho liečby benígnej hyperplázie prostaty. *Urológia*, 1, 1995, č. 1, s. 5—10.

Rollema H.J., Mastrigt van R.: Improved indication and followup in transurethral resection of the prostate using the computer program CLIM: A prospective study. *J. Urol.*, 148, 1992, č. 1, s. 111—116.

Rollema H.J.: Clinical significance of symptoms, signs, and urodynamic parameters in benign prostatic hypertrophy. S. 847—879. In: Krane R.J., Siroky M.B., Fitzpatrick J.M. (Eds.): *Clinical urology*. Philadelphia, J.B. Lippincott company 1994.

Švihra J., Kliment J.: Repetitória urodynamiky pri benígnej hyperplázii prostaty. I. *Uroflowmetria*. *Prostata*, 1, 1995, č. 1, s. 3—5.