

STATIČKA I DINAMSKA KOMPONENTA OPSTRUKCIJE KOD BENIGNE HIPERPLAZIJE PROSTATE

STATIC AND DYNAMIC COMPONENT OF OBSTRUCTION IN BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

Đorđe Nale^{1,2},
Uroš Babić^{1,2},
Petar Nale²,
Luka Kovačević²,
Nenad Vasilić²

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

² Klinika za urologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

Korespondencija sa autorom:

Prof. dr Đorđe Nale

Urološka klinika, Univerzitetski klinički centar Srbije,
Resavska 51, Beograd, Srbija

djordje.nale@gmail.com

Sažetak

Uvod/Cilj: Benigna hiperplazija prostate (BPH) je najčešća benigna neoplazma kod muškaraca sa incidencom od 45 do 90% između 50 i 80 godina života. BPH može da uzrokuje povećanje izlazne rezistencije, odnosno povećanje otpora protoku urina, svojom statičkom i dinamskom komponentom. U kliničkoj praksi, najčešći farmakološki tretman simptoma donjeg urinarnog trakta (LUTS) kod pacijenata sa BPH bazira se na monoterapiji alfa-blokatorima, inhibitorima 5-alfa-reduktaze ili na kombinovanoj terapiji. Cilj ovog pregleda je da utvrdi glavne terapijske i neželjene efekte najčešće farmakološke terapije i preporučene pristupe Evropske asocijacije urologa (EAU) i Američke asocijacije urologa (AUA) u dijagnostici benigne opstrukcije prostate (BPO).

Metod: Selektivno pretraživanje literature sa dodatnim ispitivanjem smernica EAU i AUA i metaanaliza.

Rezultati: Lečenje pacijenata sa BPH je složeno. Faktori na osnovu kojih se donose odluke o lečenju zasnovani su na pacijentovoj subjektivnoj percepciji simptoma i kvaliteta života usled LUTS-a i zavise

od prisustva subvezikalne opstrukcije. Urodinamske pritisak-protok studije su osnova za definiciju BPO usled BPH-a ili druge etiologije. Neinvazivna urofloumetrija, određivanje rezidualnog urina nakon mokrenja (PVR) i neinvazivni ultrazvučni testovi su od velike koristi u dijagnostici BPO. Tretmani inhibitorima alfa-1 receptora (alfa-blokatori) ili inhibitorima 5-alfa-reduktaze mogu se razmotriti kod pacijenta koji pretežno imaju disfunkciju mokrenja.

Zaključak: Standardni farmakološki medicinski tretman za BPH/LUTS i dalje se zasniva na alfa-blokatorima, inhibitorima 5-alfa-reduktaze ili njihovoj kombinaciji. U budućnosti se očekuje da će lečenje BPH/LUTS postati individualizovano, prema vrsti simptoma, prisustvu seksualne disfunkcije i riziku od progresije BPH.

Ključne reči: BPH, BPO, LUTS, patofiziologija BPH, neinvazivni testovi u dijagnozi BOO, alfa-blokatori, tamsulosin, inhibitori 5-alfa-reduktaze, dutasterid, kombinovana terapija

Uvod

Benigna hiperplazija prostate (BPH – *benign prostatic hyperplasia*) ili adenom prostate su najčešći klinički nazivi za oboljenje čija prava priroda nije još razjašnjena. U našoj zemlji uobičajena je upotreba naziva „adenom prostate“, iako samo u 5% slučajeva odgovara histološkoj slici oboljenja¹.

Benigna hiperplazija prostate (BPH) je histološka dijagnoza koja se odnosi na proliferaciju i hiperplaziju glatkih mišića i epitelnih ćelija unutar prelazne zone prostate². Tačna etiologija nije poznata; međutim, sličnost između BPH i embrionalne morfogeneze prostate dovela je do hipoteze da BPH može biti rezultat „ponovnog buđenja“ u odraslom dobu procesa embrionalne indukcije¹.

Hiperplazija je povećanje volumena nekog tkiva ili organa izazvano stvaranjem i rastom novih ćelija. Hiperplazija može nastati:

1. kao kompenzatorna reakcija zbog gubitka tkiva;
2. zbog povećanih funkcionalnih zahteva kojima normalna količina određenog tkiva ne može da udovolji;
3. kao posledica poremećene hormonske regulacije tkiva.

Benigna hiperplazija prostate (BPH) ispunjava samo ovaj treći uslov¹. BPH ne nastaje iz svojstvenog žlezdanog tkiva prostate (*glandulae prostaticae propriae*), kao što bi se moglo zaključiti iz činjenice da ovi žlezdani elementi predstavljaju najveći deo prostate. Danas se smatra da su ishodište procesa elementi prelazne zone i druge periuretralne žlezde u suprapolikularnom (supramontanom) delu prostatične uretre¹. Periuretralne žlezde su poznate i kao unutrašnje žlezde (*the inner prostate*), za razliku od svojstvenog žlezdanog tkiva (*the outer prostate*). Budući da nastaju iz mezenhima genitalnog nabora i da postoje kod oba pola, nazivaju se ambiseksualnim i ubrajaju se u estrogen senzitivna tkiva¹. BPH je veoma često oboljenje muškaraca u senijumu. Kod 45 do 90% muškaraca između 50 i 80 godina života nađeni su histološki oblici BPH, u proseku kod 50% muškaraca starijih od 60 godina². Zato je BPH najčešća benigna neoplazma kod muškaraca.

Zbog velike učestalosti BPH, mnogi laici smatraju da je BPH normalni deo procesa starenja. Međutim, BPH nije fiziološka pojava, s obzirom na etiopatogenezu i kliničke posledice urinarne opstrukcije usled BPH.

Cilj rada

Cilj ovog pregleda je da utvrdi glavne terapijske i neželjene efekte najčešće farmakološke terapije (monoterapija alfa-blokatorima ili inhibitorima 5-alfa-reduktaze ili kombinovane terapije) kod subvezikalne opstrukcije usled BPH i preporučene pristupe Evropske asocijacije urologa (EAU) u dijagnostici benigne opstrukcije prostate (BPO).

Metod rada

Selektivno pretraživanje literature sa dodatnim ispitivanjem smernica Evropske asocijacije urologa (EAU) i Američke asocijacije urologa (AUA) i metaanaliza.

Rezultati

Definicije koje se najčešće koriste kod bolesnika sa BPH

- Subvezikalna opstrukcija (BOO – skraćenica za *benign outlet obstruction*) je opšti termin za opstrukciju tokom mokrenja i karakteriše se povećanjem

pritiska detruzora i smanjenom brzinom protoka urina. Obično se dijagnostikuje istovremenim ispitivanjem vrednosti urinarnog protoka i pritiska detruzora³.

- Benigna opstrukcija prostate (BPO – *benign prostatic obstruction*) je oblik BOO, kada je uzrok izlazne opstrukcije (subvezikalne opstrukcije) benigno uvećanje prostate (BPE – *benign prostatic enlargement*)³.
- Benigna hiperplazija prostate je termin koji se koristi (i rezervisan je) za tipičan histološki obrazac, koji definiše bolest³.
- Akutna retencija urina se definiše kao bolna, palpabilna ili perkusiona bešika, kada pacijent ne može da mokri³.
- Hronična retencija urina se definiše kao bezbolna bešika, koja ostaje palpabilna ili perkusiona i nakon što je pacijent mokrio. Takvi pacijenti mogu biti inkontinentni (prelivna inkontinencija ili *ischuria paradoxa*)³.
- Prekomerna aktivnost detruzora ili preterano aktivni detruzor (DO) je urodinamski nalaz koji karakteriše nevoljne kontrakcije detruzora tokom faze punjenja koje mogu biti spontane ili izazvane provokacijom³.
- Sindrom prekomerno aktivne mokraćne bešike ili sindrom preterano aktivne m. bešike (OAB) karakteriše urgencija (urgentna, neodložna potreba za mokrenjem), sa ili bez urgentne urinarne inkontinencije, obično udružena sa povećanom dnevnom učestalošću mokrenja (frekvencijom) i nokturijom (noćnim mokrenjem), a u odsustvu urinarne infekcije ili druge patologije⁴.

Kliničke manifestacije BPH

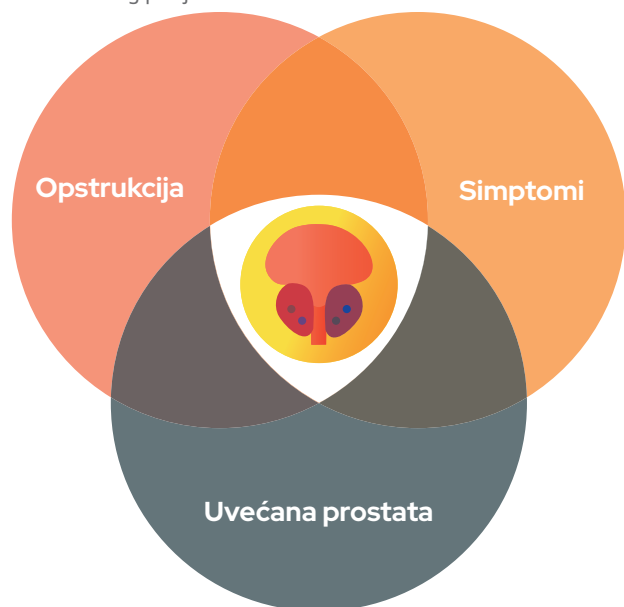
Kliničke manifestacije BPH/BOO mogu biti u vidu: simptoma donjeg urinarnog trakta (LUTS – skraćenica od *lower urinary tract symptoms*), akutne urinarne retencije, hronične urinarne retencije, preterane aktivne mokraćne bešike, hematurije, rekurentnih urinarnih infekcija ili u vidu simptoma uremije. Najčešća klinička manifestacija BPH je u vidu simptoma donjeg urinarnog trakta. Simptomi donjeg urinarnog trakta se mogu podeliti na simptome za vreme punjenja mokraćne besike (skladištenja), simptome za vreme mokrenja i simptome posle mokrenja³. LUTS uzrokuju smetnje kod bolesnika i narušavaju njihov kvalitet života^{5,6}.

Patološka fiziologija urinarne opstrukcije usled BPH

BPH može izazvati simptome donjeg urinarnog trakta (LUTS), benigno povećanje prostate (BPE) i/ili benignu opstrukciju prostate (BPO). Međutim, ne razvijaju svi pacijenti

sa BHP sve ove tri komponente i prisustvo jedne komponente nije nužno povezano sa razvojem drugih (Slika 1).

Slika 1. Patofiziologija BPH koju karakteriše benigno povećanje prostate (BPE), benigna opstrukcija prostate (BPO; opstrukcija izlaza bešike (BOO) zbog BPE) i simptomi donjeg urinarnog trakta (LUTS). Pošto ne postoji jasna veza između BPE, BPO i LUTS, svaka komponenta se mora posebno proceniti i kvantifikovati pojedinačno kod svakog pacijenta.



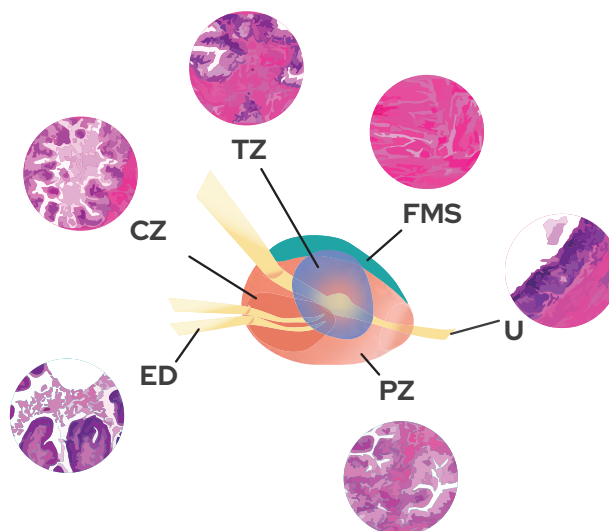
Modifikovano prema Hald T. Urodynamics in benign prostatic hyperplasia: a survey. Prostate Suppl 1989; 2: 69–77.

Smatra se da uvećana prostata doprinosi ukupnom kompleksu simptoma donjeg urinarnog trakta (LUTS) i drugih kliničkih manifestacija BPH preko najmanje dva puta: (1) direktna opstrukcija izlaza bešike (BOO) od uvećanog, hiperplastičnog tkiva (statička komponenta) i (2) od povećanog tonusa i otpora glatkih mišića unutar uvećane žlezde (dinamska komponenta).

Kako dolazi do povećanja prostate usled hiperplazije, mehanička opstrukcija (statička komponenta) nastaje usled prodora tkiva prostate u lumen uretre ili vrat mokraćne bešike, što dovodi do većeg otpora protoku urina. Pre McNeal-ove zonalne klasifikacije prostate (Slika 2), urolozi su opisivali „tri reznja“ prostate na digitalnom rektalnom pregledu (DRE – *digital rectal examination*), odnosno dva lateralna (bočna) reznja i srednji rezanj, koji nije lako opipljiv. Veličina prostate na DRE slabo korelira sa simptomima donjeg urinarnog trakta i sa stepenom subvezikalne opstrukcije.

Dinamska opstrukcija objašnjava promenljivu prirodu simptoma donjeg urinarnog trakta koje doživljavaju pacijenti. Stroma prostate, sastavljena od glatkih mišića i kolagena, je bogato inervisana adrenergičkim nervnim vlaknima. Nivo autonomne stimulacije daje tonus prostatičnoj uretri. Upotreba terapije alfa-blokatorima smanjuje ovaj tonus, što dovodi do smanjenja izlaznog otpora.

Slika 2. Zonalna anatomija prostate prema McNeal



Modifikovano prema: Jiang M, Strand D, Franco O, Clark P, Hayward S. PPAR γ : A Molecular Link between systemic metabolic disease and benign prostate hyperplasia. Differentiation. 2011; 82(4–5): 220–36.

Obe komponente subvezikalne opstrukcije usled BPH (statička i dinamska komponenta) dovode do opstrukcije vrata mokraćne bešike i prostatičnog dela uretre što otežava evakuaciju urina iz mokraćne bešike. Step (težina) urinarne opstrukcije nije proporcionalna veličini adenoma, već zavisi od načina rasta hiperplastičnog tkiva. Reakcija bešike na subvezikalnu opstrukciju usled BPH ili druge patologije je u vidu hipertoničnosti i hipertrofije detruzora, koji pojačanim radom (povišenim intravezikalnim pritiskom) kompenzuje povećanu izlaznu rezistenciju. Hipertrofija obuhvata trigonum, detruzora i cirkularna vlakna vrata mokraćne bešike. Trigonum je prva struktura koja pokazuje hipertrofiju. Hipertrofija trigonuma ima protektivnu ulogu, jer dovodi do pojačane okluzije intravezikalnog dela uretera i na taj način štiti gornje urinarne puteve od abnormalnog visokog intravezikalnog pritiska. Ovaj mehanizam sprečava i pojavu refluksa, ali izaziva „funktionalnu“ opstrukciju toka urina. Pored toga, hipertrofija detruzora dovodi do smanjene komplijanse detruzora i smanjenja funkcionalnog kapaciteta mokraćne bešike. Uz druge faktore rizika, kao što je povećanje volumena rezidualnog urina i intravezikalnog pritiska rezidualnog urina usled progresivne subvezikalne opstrukcije i dekompenzacije detruzora, može doći do ureterohidronefroze i renalne insuficijencije. Hipertrofija detruzora je trabekularnog tipa. Povišen intravezikalni pritisak (50–100 cm/H₂O) dovodi do prolapsa mukoze između trabekula (gredica) hipertrofične muskulature, u vidu celula, tj. malih špagova. Kad se celula probije kroz celu debljinu muskulature, nastaje divertikulum. To je takozvani, lažni divertikulum, jer nema muskulaturu u svom zidu, te ne može da se samostalno prazni. Stagnacija urina u divertikulu olakšava stvaranje konglomerata i razvoj infekcije.

Dijagnoza subvezikalne opstrukcije

Urodinamske pritisak-protok studije (PFS – *pressure flow studies*) su osnova za definiciju BOO usled BPH ili druge etiologije, koja se odlikuje povećanim detruzornim pritiskom i smanjenim protokom urina tokom mokrenja. Treba razlikovati opstrukciju izlaza bešike usled BPH od smanjene aktivnosti detruzora (DUA – *detrusor underactivity*), koji pokazuje smanjeni detruzorni pritisak tokom mokrenja u kombinaciji sa smanjenim protokom urina³. Urodinamsko ispitivanje može da otkrije i preterano aktivni detruzor (DO) i smanjenu aktivnost detruzora (DUA). Studije su opisale vezu između BOO i DO^{7, 8} i nezavisno je povezan sa stepenom BOO i starenjem⁸. Prevalencija DUA kod muškaraca sa LUTS je 11–40%^{9, 10}. Studije ukazuju da kontraktilnost detruzora ne opada usled dugotrajne BOO i hirurško otklanjanje BOO ne poboljšava kontraktilnost^{11, 12}. Videourodinamika pruža dodatne anatomske i funkcionalne informacije i može se preporučiti ako kliničar smatra da je ovo potrebno da bi se razumeo patofiziološki mehanizam pojedinačnih simptoma donjeg urinarnog trakta kod pacijenta.

Neinvazivni testovi u dijagnostici subvezikalne opstrukcije kod muškaraca sa LUTS:

1. Uroflometrija,
2. Ultrazvuk.

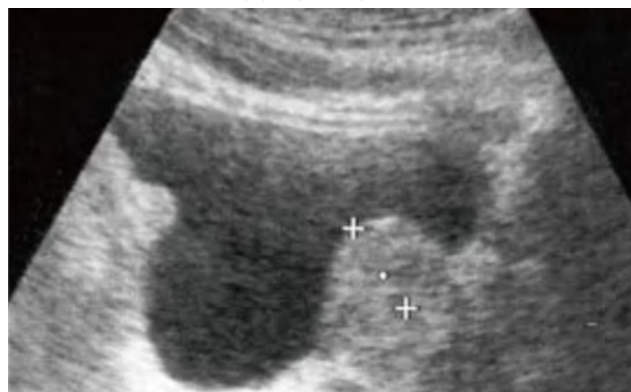
Uroflometrija

Procena brzine protoka urina je široko korišćen, jednostavan i neinvazivni urodinamski test. Ključni parametri su Qmax i obrazac protoka (izgled krive protoka). Poželjno je da se parametri uroflometrije procenjuju sa izmokrenim volumenom > 150 ml. Kako je Qmax sklona varijacijama kod istog pacijenta¹, korisno je ponoviti uroflometriju, posebno ako je izmokreni volumen < 150 ml, ili Qmax ili obrazac protoka abnormalan. Dijagnostička tačnost uroflometrije za otkrivanje BOO značajno varira i značajno je pod uticajem graničnih vrednosti. Prag Qmax od 10 ml/s ima specifičnost od 70%, PPV od 70% i osetljivost od 47% za BOO. Specifičnost korišćenjem praga Qmax od 15 ml/s bila je 38%, PPV 67% i osetljivost 82%. Ako je Qmax > 15 ml/s, BOO ne može biti sa sigurnošću isključena zbog fizioloških kompenzatornih procesa. Nizak Qmax može nastati kao posledica BOO, DUA ili nedovoljno napunjene bešike. Prema tome, uroflometrija je ograničena kao dijagnostički test, jer nije u stanju da napravi razliku između patofizioloških mehanizama koji dovode do smanjenog protoka. Specifičnost se može poboljšati ponovljenim ispitivanjem brzine protoka. Uroflometrija se može koristiti i za praćenje ishoda lečenja, povezujući simptome sa objektivnim nalazima. Ipak, jaka je preporuka u smernicama Evropske asocijacije urologa da uroflometrija spada u neophodne preglede pre započinjanja farmakološke ili invazivne terapije BPH/BOO.

Konfiguracija prostate/intravezikalna protruzija prostate (IPP)

Konfiguracija prostate se može proceniti pomoću transrektalne ultrasonografije (TRUS) koristeći koncept pretpostavljenog odnosa površina kruga (PCAR – *presumed circle area ratio*)¹³. PCAR procenjuje koliko se poprečna slika prostate na ultrazvuku približava kružnom obliku. Odnos teži ka jedan kako prostata postaje kružnija. Osetljivost PCAR-a bila je 77% za dijagnozu BPO kada je PCAR bio > 0,8, sa 75% specifičnosti¹³. Ultrazvučno merenje intraprostaticke protruzije (IPP – *intraprostatic protrusion*) procenjuje rastojanje između vrha srednjeg lobusa prostate i vrata mokraćne bešike u srednjoj sagitalnoj ravni (Slika 3), korišćenjem suprapubično postavljene US sonde, sa bešikom zapremine 150–250 mL i gradira se u tri stepena: protruzija stepen I je 0–4,9 mm, stepen II je 5–10 mm i stepen III je > 10 mm¹⁴⁻¹⁶.

Slika 3. Ultrazvučno merenje intraprostaticke protruzije (IPP) procenjuje rastojanje između vrha srednjeg lobusa prostate i vrata mokraćne bešike u srednjoj sagitalnoj ravni.



Debljina zida bešike/detrusora i ultrazvučno procenjena težina bešike

Za procenu debljine zida bešike (BWT – *bladder wall thickness*), meri se rastojanje između sluzokože i adventicije. Za procenu debljine zida detruzora (DWT – *detrusor wall thickness*) jedino potrebno je merenje detruzora u sendviču između sluzokože i adventicije¹⁷. Registrovana je korelacija između parametara BWT i PFS. Vrednost praga od 5 mm na prednjem zidu bešike pri volumenu bešike od 150 ml bio je najbolji u razlikovanju pacijenata sa ili bez BOO¹⁸. Debljina zida detruzora na prednjem zidu bešike sa volumenom bešike > 250 ml (granična vrednost za BOO > 2 mm) ima PPV od 94% i specifičnost od 95%, postižući 89% saglasnost sa PFS. Granične vrednosti od 2,0, 2,5 ili 2,9 mm za DWT kod pacijenata sa LUTS su u stanju da identifikuju 81%, 89%, i 100% pacijenata sa BOO, respektivno¹⁹. Sve studije su otkrile da BWT ili DWT merenja imaju veću dijagnostičku tačnost za otkrivanje BOO od maksimalnog protoka urina (Qmax) ili prosečnog protoka urina (Qave) pri spontanoj uroflometriji, merenja PVR, zapremine prostate ili težine simptoma. Jedna studija nije mogla da pokaže nikakvu razliku u BWT između pacijenata sa normalnom urodinamskim nalazom, BOO ili

DO. Međutim, studija nije koristila specifični volumen beške za merenje BWT²⁰. Nedostaci metode uključuju nedostatak standardizacije i nedostatak dokaza koji bi ukazivali koje je merenje (BWT/DWT) poželjno²¹. Merenje BWT/DWT se stoga ne preporučuje za dijagnostičku obradu muškaraca sa LUTS. Ultrazvučno procenjena težina beške (UEBV) može da identifikuje BOO sa dijagnostičkom tačnošću od 86% pri graničnoj vrednosti od 35 g. Teški LUTS i visok UEBV (> 35 g) su faktori rizika za operacije prostate/BHP kod muškaraca koji su na terapiji alfa-blokatorima.

Neinvazivno ispitivanje pritisak-protok

Metoda penis manžetne, u kojoj se protok prekida da bi se procenio izovolumetrijski pritisak beške, rezistentni indeks²² i uretralni ugao prostate²³ su predloženi testovi, ali su i dalje eksperimentalni.

Farmakološki tretman benigne hiperplazije prostate

5-alfa-reduktaze inhibitori (SARI)

Indikacija za lečenje SARI i kombinovanom terapijom (SARI i alfa-adrenergički blokatori) zavisi od volumena (zapremine) prostate i nivoa PSA. SARI su odgovarajuća i efikasna alternativa u tretmanu pacijenata sa LUTS-om kao posledicom BPH, a koji imaju veliko uvećanje prostate (volumen prostate preko 30 ml). Preporuka u smernicama AUA (Američkog udruženja urologa) da se SARI mogu koristiti za sprečavanje progresije LUTS-a kao posledice BPH i za smanjenje rizika od akutne retencije mokraće i buduće operacije prostate. Isto tako, preporuka je da ne bi trebalo da se koristi kod pacijenata sa LUTS usled BPH sa malim volumenom prostate. Jedinjenja u ovoj klasi odobrena za lečenje BPH su: finasterid u dozi od 5 mg dnevno i dutasterid u dozi od 0,5 mg tablete dnevno. Oni se razlikuju u dve važne farmakološke karakteristike²⁴⁻²⁶. To su:

- Finasterid inhibira isključivo izoenzim SARI tip 2, dok dutasterid inhibira oba tipa 1 i 2. Ova razlika u aktivnosti dovodi do smanjenja serumskih nivoa dihidrotestosterona (DHT) za približno 70% sa finasteridom u poređenju sa približno 95% sa dutasteridom²⁵. Međutim, u prostati, a posebno u tkivima BPH, enzim tip 2, SARI je daleko češći od tipa 1²⁷. Smanjenje DHT-a u tkivima prostate u odnosu na placebo je stoga manje izraženo i izmereno je na približno 80% (finasterid) i približno 94% (dutasterid)²⁸.
- Poluživot finasterida u serumu kreće se od šest do osam sati, dok je poluvreme dutasterida pet nedelja. Ova farmakokinetička razlika može imati implikacije u smislu usklađenosti sa tretmanom, kao i postojanosti neželjenih efekata²⁹.

Prostata, za razliku od drugih organa zavisnih od androgena, održava svoju sposobnost da reaguje na androgene tokom celog života. Ekspresija i nivoi androgenih receptora (AR) u penisu opadaju na zanemarljive stope po završetku puberteta²⁹. Dakle, uprkos visokim nivoima androgena u cirkulaciji, penis odrasle osobe gubi sposobnost rasta zavisnog od androgena. Ako bi penis održavao visoke nivoe AR tokom života, verovatno bi organ rastao do trenutka smrti. Nasuprot tome, nivoi AR u prostati ostaju visoki tokom starenja. U stvari, postoje dokazi koji ukazuju na to da nivoi nuklearnih AR mogu biti viši u hiperplastičnom tkivu nego u normalnim kontrolama. Povećanje estrogena povezano sa godinama, kao i drugi faktori, može povećati ekspresiju AR u starijoj prostati, što dovodi do daljeg rasta (ili do smanjenja ćelijske smrti), uprkos smanjenju nivoa androgena u perifernoj cirkulaciji i „normalnih“ nivoa DHT-a u prostati.

Normalan razvoj prostate kao i progresija BPH nastaje pod uticajem dihidrotestosterona (DHT), koji je derivat testosterona sa većim afinitetom za androgeni receptor²⁹. Konverzija testosterona do DHT-a omogućava enzim 5ARI. Prema tome, proizvodnja DHT-a može biti inhibirana 5ARI. Iako oboje komercijalno dostupni 5ARI su 4-azasteroidi koji se ponašaju kao selektivni, ireverzibilni inhibitori 5-alfa-reduktaze. Dutasterid inhibira oba izoenzima 5ARI (tipovi 1 i 2), dok finasterid inhibira samo 5ARI tip 2²⁹. Enzim 5-alfa-reduktaza omogućava konverziju, pri čemu nastaju dva izoenzima poznata kao tip I i tip II. I testosteron (T) i dihidrotestosteron (DHT) se vezuju za androgeni receptor, iako DHT to čini sa većim afinitetom i stoga se smatra snažnijim androgenim steroidnim hormonom. Kompleks T/DHT-androgen receptora unutar jezgra ćelija prostate inicira transkripciju i translaciju, čime se promoviše ćelijski rast i na kraju doprinosi stanju BPH sa neravnotežom između rasta i apoptoze (ćelijske smrti) u korist rasta. To dovodi do naknadnog povećanja ćelijske mase ili zapremine^{30, 31}.

Studije su pokazale da je dutasterid 45 puta jači inhibitor 5-alfa-reduktaze tipa 1 i 2,5 puta snažniji inhibitor 5-alfa-reduktaze tipa 2, u poređenju sa finasteridom³².

Iako postoji nekoliko medicinskih i hirurških načina da se smanji uticaj androgenih steroida na rast prostate (npr. medicinska ili hirurška kastracija), jedina hormonska terapija sa prihvatljivim odnosom koristi i rizika je terapija SARI. Ovi molekuli deluju preko smanjenja DHT-a u prostati, što dovodi do smanjenja ukupnog androgenog stimulusa rasta u prostati, povećanja apoptoze i atrofije. To uzrokuje smanjenje organa u rasponu od 15–25% nakon šest meseci³². Atrofija je najizraženija u žlezdanoj epitelnj komponenti prostate, koja je izvor proizvodnje i oslobađanja serumskog PSA. Smanjenje organa povezano je sa smanjenjem serumskog PSA za približno 50% (i istovremenim smanjenjem slobodnog PSA u serumu za 50%, što znači da odnos slobodnog/ukupnog PSA ostaje konstantan)³².

Dutasterid – Randomizovana kontrolisana ispitivanja (RCT)

Dutasterid je drugi 5ARI koji je odobrila Američka uprava za hranu i lekove (FDA) za upotrebu kod muškaraca sa LUTS (sa umereno teškim simptomima) usled BHP³³. Farmakološki se značajno razlikuje u odnosu na finasterid po tome što inhibira oba izoenzima 5-alfa-reduktaze (vs. samo tip II), ima duži polужivot (pet nedelja naspram šest do osam sati), i na taj način dovodi do dubljeg smanjenja nivoa DHT-a u serumu i u prostati. Ispitivanja direktnog poređenja dutasterida i finasterida nisu objavljena, a kada se indirektno porede parametri efikasnosti, treba imati na umu da su u svim kliničkim ispitivanjima sa dutasteridom pacijenti morali da imaju osnovni volumen prostate od > 30 mL meren transrektalnom ultrasonografijom (TRUS) i serumski PSA > 1,5 ng/mL.

Klinička baza podataka za dutasterid sastoji se uglavnom od randomiziranih, placebo-faza-3 kontrolisanih ispitivanja u trajanju od dve godine sa otvorenim produženim ispitivanjem^{34, 35}. Sve studije su registrovale dugotrajno trajno poboljšanje simptoma benigne hiperplazije prostate sa dvostrukim inhibitorom 5-alfa-reduktaze – dutasteridom.

Studija SMART (Symptom Management After Reducing Therapy) je duplo-slepa, placebo kontrolisana, multicentrična, randomizirana, klinička studija sa prosečnim periodom praćenja: 36 nedelja, sa 327 randomiziranih pacijenata. Cilj studije je bio ispitati kako ukidanje tamsulosina iz kombinovane terapije utiče na LUTS/BPH. Studija je ukazala da po ukidanju alfa-blokatora (nakon 24–30 nedelje) ne dolazi do smanjenja benefita kombinovane terapije u većine pacijenata sa izrazitom simptomatologijom^{36, 37}.

Podnošljivost i bezbednost 5-ARI

Najčešći neželjeni događaji su smanjen libido, erektilna disfunkcija (ED) i, manje često, poremećaji ejakulacije kao što su retrogradna ejakulacija, anejakulacija ili smanjen volumen sperme³⁸. Ginekomastija (sa osetljivošću dojke ili bradavica) se razvija kod 1–2% pacijenata. Dve studije su pokazale da je tretman sa 5-alfa-reduktazom povezan sa većom incidencom kancera visokog stepena iako nije dokazana uzročna veza³⁹. Postoji dugogodišnja debata o potencijalnim kardiovaskularnim neželjenim efektima 5-ARI, posebno dutasterida. Populacione studije na Tajvanu i u Ontariju nisu ustanovile vezu između upotrebe 5-ARI i povećanih kardiovaskularnih neželjenih događaja⁴⁰.

Alfa-adrenergički antagonisti (alfa-blokatori)

Alfa-adrenergički blokatori (alfa-blokatori) su odgovarajuća i efikasna alternativa lečenja za pacijente sa umerenim do teškim simptomima donjeg urinarnog trakta, koji izazivaju smetnje kod pacijenata sekundarno zbog BPH.

Alfa-adrenergički blokatori koji se koriste u terapiji LUTS/BPH su: alfuzosin, doksazosin, tamsulosin, silodosin i terazosin. Alfa-blokatori deluju inhibirajući norepinefrinom posredovanu kontrakciju glatkih mišićnih ćelija prostate i izlaza mokraćne bešike, što rezultira smanjenjem tonusa tkiva⁴¹.

Tamsulosin je alfa-adrenergični antagonist treće generacije, koji je selektivniji antagonist za alfa-1A-receptore prostate. Ovi lekovi ciljaju ćelije glatkih mišića koje se nalaze u prostatičnoj žlezdi i ispoljavaju manje efekte na druge podtipove alfa-blokatora koji regulišu krvni pritisak^{41, 42}.

Alfa-blokatori su široko korišćena klasa lekova za lečenje LUTS koji su posledica BPH. Pokazalo se da noradrenergički simpatički nervi utiču na kontrakciju glatkih mišića prostate⁴¹. Čak 98% alfa-blokatora je povezano sa stromalnim elementima prostate i stoga se smatra da imaju najveći uticaj na tonus glatkih mišića prostate⁴². Aktivacija ovih receptora i naknadno povećanje tonusa glatkih mišića prostate sa suženjem uretre i poremećenim protokom mokraće smatra se glavnim doprinosom u patofiziologiji LUTS sekundarno zbog BPH. Međutim, uprkos značajnom ublažavanju simptoma, alfa-blokatori ne smanjuju rizik od retencije urina, progresije bolesti ili potrebe za operacijom.

Intraoperativni “Floppy Iris” sindrom

Intraoperativni “floppy iris” sindrom (IFIS) prvi su opisali Chang i Campbell 2005. godine, kao trijadu progresivne intraoperativne mioze uprkos preoperativnoj dilataciji, bujanju mlohavog irisa i prolapsa irisa prema mestu reza tokom operacije zbog katarakte⁴³. U nekim operativnim komplikacijama zabeleženi su slučajevi sa rupturom zadnje kapsule, gubitkom staklastog tela i postoperativnim skokovima intraokularnog pritiska, iako se činilo da su rezultati oštine vida očuvani. Originalni izveštaj je povezao ovo stanje sa preoperativnom upotrebom tamsulosina⁴³.

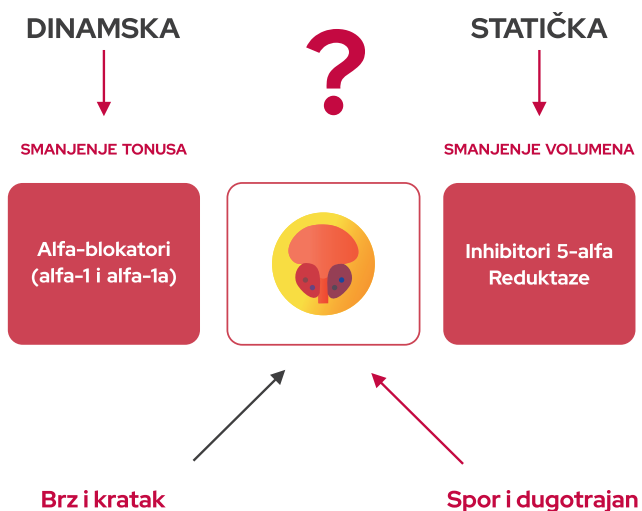
Preporuka: Muškarce sa LUTS usled BHP koji bi bili kandidati za terapiju alfa-blokatorima treba pitati o planiranoj operaciji katarakte. Muškarci sa planiranom operacijom katarakte treba da izbegavaju početak terapije alfa-blokatorima dok se operacija katarakte ne završi.

Kombinovana terapija (5-alfa-reduktaze inhibitori + alfa-adrenergički blokatori)

Kombinovana terapija istovremeno deluje i na statičku i dinamsku komponentu subvezikalne opstrukcije usled BPH (Slika 3). Studija o medicinskoj terapiji simptoma prostate (MTOPS) pokazala je da je, dugoročno, među muškarcima sa većom prostatom, kombinovana terapija bolja od monoterapije alfa-blokatorima ili inhibitorima 5-alfa-reduktaze u sprečavanju progresije i poboljšanju simptoma⁴⁴.

Slika 3. Mehanizam delovanja kombinovane terapije

**Komplementarni mehanizmi delovanja
dovode do različitih efekata**



Modifikovano prema: Roehrborn CG. Curr Opin Urol, 2001; 11: 17–25; National Cancer Institute. NIH Publication No. 99-4303, 1999.

Druga velika studija kombinovane terapije bila je četvorogodišnja studija CombAT koja je upoređivala tamsulozin, dutasterid i kombinaciju oba³⁸. Kombinovana terapija je rezultirala značajnim poboljšanjem simptoma u poređenju sa monoterapijom dutasteridom nakon trećeg meseca i tamsulosinom nakon devetog meseca i zdravstvenog statusa povezanog sa BHP od trećeg i 12. meseca, respektivno. Takođe je zabeleženo značajno veće poboljšanje u odnosu na početnu vrednost maksimalnog protoka urina za kombinovanu terapiju nakon šest meseci u odnosu na monoterapiju dutasteridom i tamsulosinom. Registrovan je značajan porast neželjenih događaja povezanih sa kombinovanom terapijom u odnosu na monoterapije. Primarni ciljevi četvorogodišnje analize su bili slični MTOPS studiji i obuhvatali su: progresiju simptoma, progresiju BHP do retencije urina i potrebu za operacijom prostate. Rezultati CombAT studije su registrovali da kombinovana terapija značajno

smanjuje progresiju simptoma i u velikoj meri sprečava progresiju kliničke BHP i potrebu za operacijom prostate⁴⁴.

Diskusija

Terapija inhibitorima alfa-1 receptora (alfa-blokatori) ili inhibitorima 5-alfa-reduktaze može se razmotriti kod bolesnika sa BPH koji pretežno imaju simptome za vreme mokrenja (disfunkciju mokrenja). Zbog njihovog brzog početka delovanja, alfa-blokatori su efikasni u pogledu poboljšanja simptoma donjeg urinarnog trakta i maksimalnog protoka urina pri urofloumetriji. Urodinamski, značajno redukuju dinamsku komponentu subvezikalne opstrukcije usled BPH. Oni se snažno preporučuju pacijentima sa umerenim do teškim LUTS. Međutim, alfa-blokatori ne smanjuju rizik od retencije urina, progresije bolesti ili potrebe za operacijom, uprkos značajnom ublažavanju simptoma.

Kod pacijenata sa pretežnom disfunkcijom mokrenja koji imaju zapreminu prostate iznad 40 ml i žele započeti dugotrajnu terapiju, inhibitori 5-alfa-reduktaze (finasterid, dutasterid) mogu se dati. Ovi lekovi inhibiraju enzimsku konverziju testosterona u biološki važan dihidrotestosteron (DHT). Na taj način se indukuje apoptoza u epitelu ćelije tkiva prostate, smanjujući veličinu prostate, nivo PSA, a time i progresija hiperplazije³². Postoje različita mišljenja o volumenu prostate kod pacijenata da bi se započela terapija inhibitorima 5-alfa-reduktaze, i da volumen može biti i manji od 40 ml. Međutim, potrebni su meseci da lek počne da daje efekat, i iz tog razloga je pogodan samo za dugotrajnu terapiju. Urodinamski posmatrano, deluje na statičku komponentu subvezikalne opstrukcije.

Kombinovana terapija (alfa-blokatori + inhibitori 5-alfa-reduktaze) može da uzrokuje još veće poboljšanje simptoma i Qmax, ali treba imati na umu i štetne efekte ove terapije. Isto tako, ova terapija smanjuje rizik od akutne retencije urina i potrebe za operacijom. Ova kombinacija stoga se preporučuje pacijentima sa umerenim do teškim LUTS i povećanim rizikom od progresije (zapremina prostate > 40 ml).

Zaključak

Standardni farmakološki medicinski tretman za BPH/LUTS se i dalje zasniva na alfa-blokatorima, 5-alfa-reduktaze ili njihovoj kombinaciji. U budućnosti se očekuje da će lečenje BPH/LUTS postati individualizovano, prema vrsti simptoma, prisustvu seksualne disfunkcije i riziku od progresije BPH.

Glavna arena za istraživanja u budućnosti biće benigna oboljenja prostate kao što je BPH, s obzirom na sve stariju mušku populaciju i zdravstveni teret od strane ovih oboljenja. Stoga postoji značajna potreba da se razvije dugoročna vizija kako bi se fokusirali na problem i promovisali napore za bolje razumevanje terapije benigne hiperplazije prostate. U tom smislu, trebalo bi da se pokrene inicijativa za identifikaciju nacionalnih istraživačkih prioriteta u urologiji.

Abstract

Introduction / Goal: Benign prostatic hyperplasia (BPH) is the most common benign neoplasm that occurs in male population with an incidence of 45 to 90% between 50 and 80 years of age. BPH can cause an increase in output resistance, or an increase in resistance to urine flow, with its static and dynamic components. In clinical practice, the most common pharmacological treatment of lower urinary tract symptoms (LUTS) in patients with BPH is based on monotherapy with alpha-blockers, 5-alpha-reductase inhibitors or combination therapy. The aim of this review is to determine the main therapeutic and side effects of the most common pharmacological therapy and the recommended approaches of the European Association of Urology (EAU) and the American Urological Association (AUA) in the diagnosis of benign prostate obstruction (BPO).

Method: Selective literature search with additional examination of EAU and AUA guidelines and meta-analysis.

Results: The treatment of patients with BPH is complex. The factors on the basis of which treatment decisions are made are based on the patient's subjective perception of symptoms and quality of life due to LUTS and in relation to the presence of subvesical obstruction. Urodynamic pressure-flow studies are the basis for the definition of BPO due to BPH or other etiology. Non-invasive uroflowmetry, determination of residual urine after urination (PVR) and non-invasive ultrasound tests are of great use in the diagnosis of BPO. Treatment with alpha1 receptor inhibitors (alpha-blockers), or 5-alpha-reductase inhibitors may be considered in patients with predominantly urinary dysfunction.

Conclusion: Standard pharmacological medical treatment for BPH / LUTS is still based on alpha-blockers, 5-alpha-reductase inhibitors or a combination thereof. In the future, BPH / LUTS treatment is expected to become individualized, according to the type of symptoms, the presence of sexual dysfunction and the risk of BPH progression.

Keywords: BPH, BPO, LUTS, pathophysiology of BPH, non-invasive tests in the diagnosis of BPO, alpha-blockers, tamsulosin, 5-alpha-reductase inhibitors, dutasteride, combination therapy

Literatura

1. Marković V. Etiopatogeneza benigne hiperplazije prostate. U: Bolesti prostate (Marković V, editor). Beograd. Službeni list SRJ. 2000; 23–37.
2. Barry M, Fowler FJ Jr, O'Leary M, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK. Measurement Committee of the American Urological Association. Med Care. 1995; 33(4 Suppl): AS145–55.
3. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. Neurourol Urodyn. 2002. 21(2): 167–78.
4. Drake MJ. Do we need a new definition of the overactive bladder syndrome? ICI-RS 2013. Neurourol Urodyn. 2014. 33(5): 622–4.
5. Agarwal A, Eryuzlu L, Cartwright R, Thorlund K, Tammela T, Guyatt G et al. What is the most bothersome lower urinary tract symptom? Individual- and population-level perspectives for both men and women. Eur Urol. 2014. 65(6): 1211–7.
6. Société Internationale d'Urologie (SIU), Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS): An International Consultation on Male LUTS, C. Chapple & P. Abrams, Editors. 2013.
7. Oelke M, Baard J, Wijkstra H, Rosette J, Jonas U, Höfner K, et al. Age and bladder outlet obstruction are independently associated with detrusor overactivity in patients with benign prostatic hyperplasia. Eur Urol. 2008. 54(2): 419–26.
8. Oh MM, Choi H, Park MG, Kang SH, Cheon J, Bae JH, et al. Is there a correlation between the presence of idiopathic detrusor overactivity and the degree of bladder outlet obstruction? Urology. 2011. 77: (1): 167–70.
9. Jeong SJ, Kim HJ, Lee YJ, Lee JK, Lee BK, Choo YM, et al. Prevalence and Clinical Features of Detrusor Underactivity among Elderly with Lower Urinary Tract Symptoms: A Comparison between Men and Women. Korean J Urol. 2012. 53(5): 342–8.
10. Thomas AW, Cannon A, Bartlett E, Ellis-Jones J, Abrams P. The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: the influence of detrusor underactivity on the outcome after transurethral resection of the prostate with a minimum 10-year urodynamic follow-up. BJU Int. 2004. 93(6): 745–50.
11. Al-Hayek S, Thomas A, Abrams P. Natural history of detrusor contractility--minimum ten-year urodynamic follow-up in men with bladder outlet obstruction and those with detrusor. Scand J Urol Nephrol Suppl. 2004; (215): 101–8.
12. Thomas, AW, et al. The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: minimum 10-year urodynamic followup of transurethral resection of prostate for bladder outlet obstruction. J Urol. 2005. 174(5): 1887–91.
13. Kojima M, Ochiai A, Naya Y, Ukimura O, Watanabe M, Watanabe H. Correlation of presumed circle area ratio with infravesical obstruction in men with lower urinary tract symptoms. Urology. 1997. 50(4): 548–55.
14. Chia SJ, Heng CT, Chan SP, Foo KT. Correlation of intravesical prostatic protrusion with bladder outlet obstruction. BJU Int. 2003. 91(4): 371–4.
15. Keqin Z, Zhishun X, Jing Z, Haixin W, Dongqing Z, Benkang S. Clinical significance of intravesical prostatic protrusion in patients with benign prostatic enlargement. Urology. 2007. 70(6): 1096–9.
16. Mariappan P, Brown DJ, McNeill AS. Intravesical prostatic protrusion is better than prostate volume in predicting the outcome of trial without catheter in white men presenting with acute urinary retention: a prospective clinical study. J Urol. 2007. 178(2): 573–7.
17. Arnolds M, Oelke M. Positioning invasive versus noninvasive urodynamics in the assessment of bladder outlet obstruction. Curr Opin Urol. 2009. 19(1): 55–62.
18. Manieri C, Carter SS, Romano G, Trucchi A, Valenti M, Tubaro A. The diagnosis of bladder outlet obstruction in men by ultrasound measurement of bladder wall thickness. J Urol. 1998. 159(3): 761–5.
19. Kessler TM, Gerber R, Burkhard FC, Studer UE, Danuser H. Ultrasound assessment of detrusor thickness in men: can it predict bladder outlet obstruction and replace pressure flow study? J Urol. 2006. 175(6): 2170–3.
20. Blatt, AH, Titus J, Chan L. Ultrasound measurement of bladder wall thickness in the assessment of voiding dysfunction. J Urol. 2008. 179(6): 2275–8.

21. Oelke, M. International Consultation on Incontinence-Research Society (ICI-RS) report on noninvasive urodynamics: the need of standardization of ultrasound bladder and detrusor wall thickness measurements to quantify bladder wall hypertrophy. *Neurourol Urodyn*. 2010. 29(4): 634–9.
22. Shinbo, H, Yutaka Kurita Y. Application of ultrasonography and the resistive index for evaluating bladder outlet obstruction in patients with benign prostatic hyperplasia. *Curr Urol Rep*. 2011. 12(4): 255–60.
23. Ku JH, Ko DW, Cho JY, Oh SJ. Correlation between prostatic urethral angle and bladder outlet obstruction index in patients with lower urinary tract symptoms. *Urology*. 2010. 75(6): 1467–71.
24. Cohen S, Werrmann JG, Rasmusson GH, Tanaka WK, Malatesta PF, Prahalada S. et al. Comparison of the effects of new specific azasteroid inhibitors of steroid 5 alpha-reductase on canine hyperplastic prostate: suppression of prostatic DHT correlated with prostate regression. *Prostate*. 1995; 26(2): 55–71.
25. Clark R, Hermann D, Cunningham G, Timothy H, Wilson TH, Morrill BB, Hobbs S. Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5alpha-reductase inhibitor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(5): 2179–84.
26. Ju X, Wu H, Hua L, Zhang W, Li J. The clinical efficacy of epristeride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2002; 8(1):42–4.
27. Andriole G, Bruchovsky N, Chung L, Matsumoto A, Rittmaster R, Roehrborn C, et al: Dihydrotestosterone and the prostate: the scientific rationale for 5alpha-reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2004; 172 (4 Pt 1): 1399–403.
28. McConnell J, Wilson J, Goerge F, Geller J, Pappas F, Stoner E. Finasteride, and inhibitor of 5S-Reductase, suppresses prostatic dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992; 74(3): 505–8.
29. Bramson H, Hermann D, Batchelor K, Lee F, James M, Frye S. Unique preclinical characteristics of GG745, a potent dual inhibitor of 5AR. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997; 282(3): 1496–502.
30. Gillling P, Mackey M, Cresswell M, Kennett K, Kabalin J, Fraundorfer M. Holmium laser versus transurethral resection of the prostate: a randomized prospective trial with 1-year followup. *J Urol*. 1999; 162(5): 1640–4.
31. Carter A, Sells H, O'Boyle P. High-power KTP laser for the treatment of symptomatic benign prostatic enlargement. *BJU Int*. 1999; 83(7): 857–8.
32. Naslund J, Miner M. A review of the clinical efficacy and safety of 5alpha-reductase inhibitors for the enlarged prostate. *Clin Ther*. 2007. 29(1): 17–25.
33. Gisleskog PO, Hermann D, Hammarlund-Udenaes M, Karlsson M. The pharmacokinetic modelling of G198745 (dutasteride), a compound with parallel linear and nonlinear elimination. *Br J Clin Pharmacol*. 1999; 47(1): 53–8.
34. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2002; 60(3): 434–41.
35. Roehrborn CG, Lukkarinen O, Mark S, Siami P, Ramsdell J, Zinner N. Long-term sustained improvement in symptoms of benign prostatic hyperplasia with the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride: results of 4-year studies. *BJU Int*. 2005; 96(4): 572–7.
36. Barkin J, Guimaraes M, Jacobi G, Pushkar D, Taylor S, Trip OB. Alpha-blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride. *Eur Urol*. 2003; 44(4): 461–6.
37. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Morrill B. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol*. 2008; 179(2): 616–21.
38. Roehrborn G, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Nandy I. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol*. 2010. 57(1): 123–31.
39. Andriole G, Bostwick D, Brawley O, Gomella L, Marberger M, Montorsi F, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010. 362(13): 1192–202.
40. Hsieh TF, Yang YW, Lee SS, Lin TH, Liu HH, Tsai TH, et al. Use of 5-alpha-reductase inhibitors did not increase the risk of cardiovascular diseases in patients with benign prostate hyperplasia: a five-year follow-up study. *PLoS One*. 2015. 10(3): e0119694.
41. Caine M, Raz S, Zeigler M. Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck. *Br J Urol*. 1975; 47(2): 193–202.
42. Kobayashi S, Tang R, Shapiro E. Characterization and localization of prostatic alpha 1 adrenoreceptors using radioligand receptor binding on slide-mounted tissue section. *J Urol*. 1993; 150(6): 2002–6.
43. Chang D, Campbell J. Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. *J Cataract Refract Surg*. 2005; 31(4): 664–73.
44. McConnell J, Roehrborn C, Bautista O, Andriole G, Dixon C, Kusek J. et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*. 2003; 349(25): 2387–98.

Konflikt interesa: Nema

Primljeno: 25.02.2022.

Prihvaćeno: 14.03.2022.

Onlajn: 30.03.2022.