

Aktualne zasady postępowania i leczenia łagodnego rozrostu stercza

Current proceedings assessment of men and treatment benign prostatic hyperplasia

Sławomir A. Dutkiewicz

Streszczenie

Łagodny rozrost stercza (BPH) jest jedną z najczęstszych chorób mężczyzn. W przebiegu tej choroby dochodzi do powiększenia gruczołu krokowego stanowiącego przeszkodę dla odpływu moczu z towarzyszącymi dolegliwościami związanymi z dolnym odcinkiem układu moczowego (LUTS). Etiologia choroby jest wielowątkowa, z licznymi czynnikami ryzyka, jak wiek, stężenie PSA i objętość stercza, które zależą od rozwoju BPH. W artykule przedstawiono etiopatogenezę z patofizjologią BPH, rekomendowane procedury diagnostyczne i możliwości leczenia, przede wszystkim farmakologicznego.

Słowa kluczowe: łagodny rozrost stercza, leczenie farmakologiczne, leczenie chirurgiczne, swoisty antygen sterczowy.

Abstract

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is one of the most common benign diseases in men, and can lead to prostatic enlargement, obstruction and lower urinary tract symptoms (LUTS). The aetiology is multifactorial, with age, PSA and prostate volume being important factors related to development of the disease. The paper presents aetiopathogenesis of BPH, recommended procedures of diagnosis and current medical and surgical therapy options.

Key words: BPH, medical therapy, surgical therapy, PSA.

Gruczoł krokowy (łac. *prostate*), zwany sterczem, to nieparzysty, mięszo-gruczołowy narząd, który z pęcherzykami nasiennymi, gruczołami opuszkowo-cewkowymi (gruczołami Cowpera) i gruczołami cewki moczowej jest zaliczany do gruczołów płciowych mężczyzn. Jako narząd gruczołowy wytwarza wydzielinę stanowiącą skład ejakulatu.

W gruczole krokowym może dochodzić do wielu procesów chorobowych. Najczęściej stwierdza się:

- zespół zapalenia (*prostatitis*),
- łagodny rozrost (*hyperplasia prostatica benigna*), w wyniku którego tworzy się gruczolak stercza,
- PIN (*prostatic intraepithelial neoplasia*), czyli rozrost nabłonka gruczołowego, w którym zaczyna się pojawiać atypia komórkowa, lecz w mniejszym stopniu niż w dojrzałym nowotworze; zmiany są traktowane jako stan przedrakowy i często towarzyszą ogniskom raka,
- nowotwory złośliwe, przede wszystkim rak stercza (*adenocarcinoma prostatica*); utkania nowotworowe innego typu to pierwotny rak przejściowokomórkowy, rak płaskonabłonkowy, rak anaplastyczny drobnokomórkowy lub mięsak.

Zapalenia stercza występują najczęściej u młodych mężczyzn, niezwykle rzadko dotyczą mężczyzn przed okresem dojrzenia. Szczyt zachorowalności występuje przed 40. rokiem życia, ale już po 50. roku życia obserwuje się tendencję spadkową.

Łagodny rozrost stercza (*benign prostatic hyperplasia* – BPH) i rak stercza (*carcinoma of prostate*) stwierdza się częściej po 50. roku życia.

Łagodny rozrost stercza jest najczęściej występującą chorobą u mężczyzn. Zmiany histologiczne o charakterze

łagodnego rozrostu stercza obserwuje się u 20% mężczyzn w 4. dekadzie życia. Występowanie tych zmian wzrasta z wiekiem i u mężczyzn 70–80-letnich osiąga ponad 80%. Częstość występowania łagodnego powiększenia gruczołu krokowego, stwierdzanego badaniem stercza palcem przez odbytnicę (ang. *digital rectal examination* – DRE) występuje u ok. 20,2% mężczyzn w wieku 40–64 lat i u 42,8% mężczyzn w wieku 65–79 lat.

Czynniki wpływające na czynność pęcherza moczowego to: wiek powyżej 50 lat, choroby współistniejące i przeszkoda podpęcherzowa dla odpływu moczu. Etiopatogenezę BPH usiłują tłumaczyć liczne teorie – do najważniejszych należy teoria hormonalna, uwzględniająca oddziaływanie na stercz androgenów i estrogenów, czynników wzrostu oraz komórek pnia macierzystego, w której punkt uchwytu stanowi przewaga proliferacji nad apoptozą. Łagodny rozrost stercza doprowadza do powstania przeszkody podpęcherzowej w efekcie oddziaływań hormonalnych i nieprawidłowości biochemicznych oraz morfologicznych w strukturze stercza. Tworzący się stopniowo w wyniku łagodnego rozrostu tzw. gruczolak zaburza odpływ moczu i utrudnia opróżnienie pęcherza moczowego. Przeszkodę stanowią dwa komponenty – statyczny (mechaniczny), będący następstwem ucisku na cewkę moczową, oraz dynamiczny, powodowany wzmożonym napięciem tkanki mięśniówki gładkiej okolic cewki moczowej, zwieracza wewnętrznego i zrębu stercza. Zrębem stercza w gruczolakach powstałych w procesie BPH jest tkanka mięśniówki gładkiej, stanowiąca ok. 60% masy gruczolaka. Za stopień nasilenia oporu w odcinku sterczowym cewki moczowej w połowie odpowiada komponent dynamiczny.

Zjawisko to powoduje z czasem pojawienie się licznych dolegliwości oraz następstw mających negatywny wpływ również na jakość życia. Nieleczony BPH prowadzi do groźnych powikłań, wśród których wymienić można zaleganie moczu po mikcji, zakażenia, krwimocz, kamienie moczowe, niewydolność nerek, a nawet zgon.

Powszechne występowanie BPH stanowi duży problem społeczny, ekonomiczny, medyczny oraz osobisty każdego mężczyzny. Kliniczne objawy choroby pojawiają się u ok. 20% chorych po 40. roku życia i u powyżej 50% po 50. roku życia. Przekrój objawów związany z BPH oraz trudnościami w opróżnianiu pęcherza moczowego nazywany jest zespołem dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych (ang. *lower urinary tract symptoms* – LUTS). Dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych nie są symptomatologiczne, tzn. występują nie tylko u chorych na BPH – obserwuje się je również u chorych z niestabilnością mięśnia wypieracza, dyssynergią wypieraczowo-zwieraczową, zaburzeniami mikcji towarzyszącymi takim chorobom, jak cukrzyca, choroba Parkinsona, choroby naczyń, rak stercza (prostaty), zwężenie cewki moczowej, zakażenia moczu i dróg moczowych. Dlatego po stwierdzeniu LUTS konieczne jest przeprowadzenie badań mających na celu ustalenie ich przyczyny. Należy też pamiętać o braku bezpośredniego związku między objętością stercza a stopniem nasilenia LUTS oraz wielkością przeszkody podpęcherzowej.

Na istotę BPH składają się 4 elementy patofizjologiczne:

- powiększenie objętości stercza (ang. *benign prostatic enlargement* – BPE),
- przeszkoda podpęcherzowa (ang. *benign prostatic obstruction* – BPO),
- zaburzenia czynności mięśnia wypieracza pęcherza moczowego (ang. *bladder dysfunction* – BD, lub *detrusor dysfunction* – DD),
- LUTS.

Udział tych elementów w powstawaniu fazy klinicznej BPH jest zróżnicowany i zależy od indywidualnych cech osobniczych. Czynnikiem ryzyka wystąpienia objawów związanych z BPH jest przede wszystkim wiek. Z upływem lat zmniejsza się objętość wydalanego moczu i pogarszają się parametry przepływu cewkowego (obiektywnie potwierdza to badanie przepływu cewkowego – uroflowmetria), postępują zmiany w komórkach tkanek pęcherza moczowego oraz zmieniają się fazy napełniania i opróżniania pęcherza moczem. Objawy związane z fazą gromadzenia moczu wynikają z uszkodzenia funkcji mięśnia wypieracza pęcherza moczowego, które jest zjawiskiem wtórnym do przeszkody dla odpływu moczu. Ściana pęcherza ulega pogrubieniu, odkładają się w niej włókna kolagenowe oraz dochodzi do uszkodzenia unerwienia (niestabilność wypieracza spowodowana przeszkodą podpęcherzową).

Powiększający się gruczolak stercza może powodować unoszenie trójkąta pęcherza wraz z ujściami moczowodowymi. Przypęcherzowe odcinki moczowodów przybiera-

ją łukowaty kształt – tzw. baranie rogi. Dochodzi do uciśnięcia śródściennych odcinków moczowodów i z tego powodu utrudnionego odpływu moczu z górnych dróg moczowych. Do występowania odpływów pęcherzowo-moczowodowych rzadziej przyczynia się wzrost ciśnienia śródpęcherzowego w czasie mikcji. Czynnościowa przeszkoda w połączeniu moczowodowo-pęcherzowym lub niewydolność połączenia powodują poszerzenie górnych dróg moczowych i stopniowy zanik mięszu nerkowego. Może to doprowadzić do niewydolności nerek.

Istnieją różne klasyfikacje zaawansowania klinicznego choroby. Carl-Erich Alken w prosty i praktyczny sposób wyróżnił 3 stopnie zaawansowania klinicznego BPH.

Pierwszy stopień – okres podrażnienia (fazy gromadzenia moczu), w którym dominują objawy okresowo przemijających parć nagłych na mocz i częstomocz.

Drugi stopień – okres kompensacji (fazy wydalania moczu). Istniejący wówczas opór cewkowy jest pokonywany w efekcie wzmożonej siły skurczu mięśnia wypieracza pęcherza moczowego. Dominują – częstomocz, słaby strumień moczu, wydłużony czas mikcji, uczucie zalegania moczu w pęcherzu po mikcji.

Trzeci stopień – okres dekompensacji i powikłań. Powstają uchyłki rzekome pęcherza moczowego, obserwuje się znaczne zaleganie moczu po mikcji, nawracające i utrzymujące się całkowite zatrzymanie moczu, drogi moczowe górne ulegają poszerzeniu i może dojść do niewydolności nerek.

Zatrzymanie moczu może wystąpić w każdym stopniu zaawansowania choroby. Może ono mieć charakter nagły lub być poprzedzone nasileniem dolegliwości LUTS.

Zespołu dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych dotyczą gromadzenia moczu (objawy podrażnieniowe – częstomocz, konieczność oddawania moczu w czasie snu, zwykle w nocy – nagłące parcia na mocz, niemożność powstrzymania mikcji określane też jako nieprzytrzymanie moczu z parcia) oraz fazy wydalania moczu z pęcherza moczowego (trudności z rozpoczęciem mikcji, spadek siły strumienia moczu, przerywany strumień moczu, wydłużenie czasu oddawania moczu, kroplowanie moczu pod koniec mikcji, uczucie zalegania moczu w pęcherzu i wyciekanie kroplami po mikcji). Zatrzymanie moczu, tzn. niemożność oddania moczu, może wystąpić w dowolnym okresie choroby. Zdarza się ono we wczesnym okresie BPH po przetrzymaniu moczu w pęcherzu lub z powodu obrzęku będącego wynikiem przekrwienia, po spożyciu ostrych przypraw, alkoholu albo zastoju żylnego w miednicy mniejszej, jak również w zapaleniu stercza.

W drugim okresie zaawansowania klinicznego BPH istnieją zwykle względne, a w trzecim okresie najczęściej bezwzględne wskazania do leczenia operacyjnego.

Istnieje szeroki przekrój możliwości terapeutycznych chorych na BPH. Między stałą, baczna obserwacją (ang. *wa-wa – watchful waiting*) a leczeniem zabiegowym istotne miejsce zajmuje leczenie farmakologiczne (obecnie do tej metody kwalifikuje się ponad 80% chorych). Wybór metody terapii zależy od stopnia nasilenia przytoco-

nych powyżej czterech elementów tworzących BPH. Głównym celem leczenia chorych ze znacznie nasiloną przeszkodą dla odpływu moczu jest usunięcie tej przeszkody. Najlepszą możliwością usunięcia przeszkody podstępnej spowodowanej gruczolakiem stercza stwarzają metody chirurgiczne, tj. wyluszczenie operacyjne oraz przezcewkowa elektroresekcja gruczolaka.

Od 1991 r. ICC (*International Consensus Committee*) gromadzi wybitnych specjalistów zajmujących się wszelkimi aspektami BPH. Na światowych kongresach, zwanych międzynarodowymi konsultacjami na temat BPH (*International Consultation on BPH*), opracowano zalecenia dotyczące oceny objawów BPH, jakości życia, badań diagnostycznych i metod leczenia.

Występowanie objawów LUTS oraz stopień ich nasilenia można określić przy użyciu kwestionariuszy. Najczęściej stosowany jest *International Prostate Score System* (IPSS), pozwalający też na ocenę jakości życia – *Quality of Life* (QoL). W zestawie badań diagnostycznych nadal obowiązują badanie stercza palcem przez odbyt, USG – ultrasonografia przez powłoki brzuszne lub przezodbytnicza, z ewentualną biopsją gruczołu krokowego, badania laboratoryjne moczu i krwi, badanie przepływu cewkowego – uroflowmetria i w wybranych przypadkach badanie urodynamiczne.

W wyniku tworzącej się i nasilającej przeszkody podstępnej przepływ cewkowy moczu ulega spowolnieniu. Do ustalenia tego zdarzenia służy uroflowmetria i badania urodynamiczne z zastosowaniem – w szczególnych przypadkach – testu przepływowo-ciśnieniowego Abramsa-Griffitha. Dzięki badaniu urodynamicznemu można również określić stopień upośledzenia czynności mięśnia wypieracza pęcherza.

Podstawowymi badaniami są badania moczu i krwi, a we krwi poza parametrami biochemicznymi – określenie stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA). Interpretacja PSA jest istotna ze względu na konieczność wykluczenia raka stercza, stanowi też ważny czynnik prognostyczny. Niskie wartości PSA świadczą o małym prawdopodobieństwie całkowitego zatrzymania moczu oraz konieczności leczenia operacyjnego. Udowodniono też, że wyższe wartości stężenia PSA korelują z objętością gruczolaka. U chorych na BPH leczonych inhibitorem 5-alfa-reduktazy stężenie PSA obniża się do 50% wartości rzeczywistych. Równoległe z wiekiem stężenie PSA rośnie proporcjonalnie. Ustalono, że u mężczyzn powyżej 40. roku życia przez 10 lat wzrost stężenia PSA rocznie sięga 3%, objętości stercza zaś ok. 14%.

Z uwagi na niepoznaną w pełni etiopatogenezę BPH stosuje się różnorodne metody leczenia. Utrudnia to wybór optymalnego sposobu terapii. Uważa się, że każdy przypadek należy rozpatrywać indywidualnie, uwzględniając szereg cech osobniczych i chorób towarzyszących.

W leczeniu BPH przyjęto trzy główne grupy metod:

- 1) obserwację baczna *wa-wa*,
- 2) leczenie farmakologiczne (ang. *medical therapy*) – zablokowanie wpływu androgenów – inhibitory 5-alfa-

-reduktazy; przez działanie na napięcie tkanki mięśniówki gładkiej elementów zrębu stercza – adrenolityki receptorów alfa 1; przez blokowanie czynników wzrostu na zrąb i tkankę gruczołową stercza (niektóre preparaty pochodzenia roślinnego),

- 3) leczenie chirurgiczne (ang. *surgical therapy*).

Wybitny specjalista prof. Michael Marberger ocenił, że skuteczne leczenie BPH musi opierać się na wdrożeniu wczesnej terapii. Celem jest dążenie do złagodzenia objawów (LUTS) oraz poprawienia jakości życia, a także zapobieżenie powikłaniom związanym z postępem BPH. Dostępne obecnie i rekomendowane są adrenolityki alfa 1 i inhibitory 5-alfa-reduktazy. Okazało się również, iż w terapii skojarzonej obie grupy leków działają synergicznie. Pamiętać również należy, że przewlekłe i ostre zapalenie stercza (*prostatitis*) stanowią ryzyko progresji BPH.

Caine i wsp. przed ponad 30 laty pierwsi zastosowali leki z grupy antagonistów receptorów alfa-adrenergicznych. Współcześnie stosowane adrenolityki alfa 1 powodują blokowanie receptorów alfa 1AR, które pobudza noradrenalina. W efekcie blokowania tych receptorów w zrębie stercza, jego torebce, mięszu i szyi pęcherza moczowego spada napięcie mięśniówki gładkiej.

Działanie adrenolityków alfa 1 opiera się na tym, że w czynności skurczowej tkanki mięśniówki gładkiej istotną rolę odgrywa układ nerwowy współczulny przez pobudzenie receptorów alfa- i beta-adrenergicznych. Przekaznikiem (transmitterem) w synapsach jest noradrenalina.

Receptor jest elementem wbudowanym w komórki tkanki, tworząc część struktur lipoproteinowych, szczególnie błon komórkowych. W grupie receptorów alfa-adrenergicznych Langer wyróżnił subtypy alfa 1 oraz alfa 2. Postsynaptyczne receptory alfa-1-adrenergiczne odpowiadają za skurcz mięśni gładkich.

W kolejnych badaniach ustalono, że adrenoreceptory (AR) nazwane alfa 1H (o dużym powinowactwie do prazosyny, H – *high affinity*) stanowią grupę złożoną z trzech subtypów. Są to alfa 1a, 1b, 1d oraz 1A, 1B, 1D (identyfikowane metodą klonowania lub farmakologicznie).

W sterczu zidentyfikowano jedynie adrenoreceptor alfa 1A i uznano go za specyficzny dla tego narządu. Zasadniczą cechą alfa-adrenolityków stosowanych obecnie do leczenia chorych na BPH jest ich selektywność w stosunku do receptora alfa 1, nazywana uroselektywnością. Pojęcie uroselektywności jest rozważane na trzech poziomach – farmakologicznym, fizjologicznym i klinicznym (Cockett i wsp.).

Uroselektywność w znaczeniu farmakologicznym oznacza działanie ograniczone wyłącznie do stercza. Największa gęstość alfa 1AR występuje w sterczu, jak również w mięśniówce gładkiej innych narządów, np. w naczyniach krwionośnych. Dotychczas nie zidentyfikowano podtypu AR alfa 1, który odpowiadałby wyłącznie za skurcz mięśni gładkich stanowiących komponent dynamiczny przeszkody podstępnej. Dlatego w odniesieniu do uroselektywności farmakologicznej charakter najbardziej urospektywny ma receptor alfa 1A.

Podstawę uroselektywności fizjologicznej stanowi uroselektywność farmakologiczna i oznacza efekt zniesienia napięcia mięśniówki gładkiej.

Uroselektywność kliniczną adrenolityków alfa 1 definiuje się natomiast jako stosunek potencjału terapeutycznego mierzonego zmniejszeniem nasilenia LUTS i poprawą mikcji do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.

W sterczu dominującym receptorem adrenergicznym alfa 1 jest podtyp alfa 1A. W badaniach molekularnych wykazano, że stanowi on 70% receptorów alfa 1. Nie wyklucza to możliwości skurczu mięśni gładkich stercza przez receptory alfa 1B oraz alfa 1D, stanowiące 30% białek receptorowych alfa 1. Spośród grupy adrenolityków alfa 1 znanymi od lat preparatami są pochodne chinazolinowe – prazosyna, terazosyna, doksazosyna, alfuzosyna. Później wprowadzono tamsulosynę o nieco innej budowie chemicznej, a to przekłada się na odmienne właściwości farmakokinetyczne – większe powinowactwo do podtypów receptorów alfa 1A i alfa 1D oraz niską zdolność wiązania z receptorami alfa 1B (odpowiedzialnych za objawy niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego).

Obecnie nie istnieje jeszcze idealny uroselektywny adrenolityk alfa 1. Czas półtrwania prazosyny wynosi 3, terazosyny – 12, doksazosyny – 22, tamsulosyny – 10, alfuzosyny – 5 godz.

W licznych badaniach klinicznych dowiedziono dużej skuteczności tych preparatów w leczeniu chorych na BPH, chociaż stwierdzono też różnice, które wynikają z różnej charakterystyki farmakokinetycznej. Przyczyny zróżnicowanego tolerowania i ryzyka działań niepożądanych (omdlenia, hipotensja ortostatyczna, zawroty, bóle głowy, znużenie) wynikają z różnego czasu półtrwania. W miarę wydłużania tego czasu działanie blokujące alfa 1AR w naczyniach krwionośnych jest wolniejsze, zatem ryzyko działań niepożądanych się zmniejsza.

Szczególnymi zaletami tej grupy leków są krótki czas od rozpoczęcia terapii do uzyskania efektu terapeutycznego, niewielkie ryzyko działań niepożądanych oraz dodatkowe korzystne efekty metaboliczne (obniżenie stężenia lipoprotein LDL, trójglicerydów TG z podniesieniem lipoprotein HDL; metabolity mają właściwości antyoksydacyjne – hamują utlenianie LDL, tzn. działanie przeciwmiażdżycowe; hamowanie agregacji płytek krwi; zmniejszanie przerostu lewej komory; poprawa tolerancji glukozy ze zmniejszeniem oporności na insulinę, poprawa krążenia obwodowego).

Najdłużej stosowanym inhibitorem 5-alfa-reduktazy jest finasteryd oraz nowszy lek – dutasteryd. Wpływają one na przemianę hormonalną testosteronu. W komórce stercza blokują enzym 5-alfa-reduktazę i przez to uniemożliwiają wolnemu testosteronowi (w surowicy znajduje się zaledwie 3% wolnego testosteronu – T) przejście w postać aktywną biologicznie – dwuhydrotestosteron (DHT). Skutkuje to spadkiem DHT w sterczu, obniżeniem stężenia w surowicy do 50% PSA (swoistego anty-

genu sterczowego) oraz zmniejszeniem objętości stercza. Przeprowadzone badania, m.in. PLESS (ProscarLong-Term Efficacy and Safety Study), dowiodły, że kuracja (powyżej 6 mies.) wpływa na zmniejszenie stężenia DHT o ok. 70% i objętości stercza o 20–30%. Na podstawie badań Lepora i wsp. stwierdzono, że najlepsze wyniki uzyskuje się, gdy objętość stercza jest powyżej 40 ml, a stężenie PSA jest poniżej 1,3 ng/ml. Z kolei w badaniu PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial), trwającym 7 lat, wykazano zredukowanie ryzyka raka stercza. Jednak w 4-letnim badaniu REDUCE (Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events) nie dowiedziono takiego działania dutasterydu. Działania niepożądane inhibitorów 5-alfa-reduktazy to zaburzenia erekcji, osłabienie libido, zmniejszenie ilościowe ejakulatu oraz uczulenia (wysypki skórne).

W licznych badaniach klinicznych dowiedziono też, że w terapii skojarzonej blokerami 5-alfa-reduktazy (np. finasteryd) oraz adrenolitykami alfa 1 uzyskuje się korzystniejsze efekty w porównaniu z monoterapią. Te grupy leków, stosowane razem, działają synergistycznie. Udowodniono ich skuteczność na podstawie wyników 7-letnich badań MTOPS (Medical Therapy of Prostatic Symptoms). Stosowano finasteryd w dawce 5 mg/dobę z doksazosyną w dawce 4 mg lub 8 mg/dobę u 3047 pacjentów. Okazało się, że terapia skojarzona skuteczniej zapobiega progresji objawów klinicznych BPH w porównaniu z monoterapią tymi lekami. Zapobiega też takim następstwom choroby, jak całkowite zatrzymanie moczu (ang. *urinary retention*), i konieczności leczenia chirurgicznego. Udowodniono również, że ryzyko progresji BPH, częstość występowania zatrzymania moczu i konieczność leczenia chirurgicznego zwiększają się proporcjonalnie do wzrostu stężenia PSA oraz objętości stercza.

U mężczyzn z małym gruczołakiem i niskim stężeniem PSA istnieje znikome ryzyko progresji LUTS, zatrzymania moczu lub leczenia operacyjnego. Jest to kategoria chorych kwalifikująca się do monoterapii adrenolitykiem alfa 1.

U chorych na BPH z uciążliwymi objawami, dużym gruczołakiem i wyższymi wartościami stężenia PSA powinno się włączyć terapię skojarzoną – inhibitor 5-alfa-reduktazy i adrenolityk alfa 1.

Skuteczność terapii skojarzonej udowodniono też na podstawie wyników badań PREDICT (Prospective European Doxazosin and Combination Therapy) oraz SMART (Symptom Management After Reducing Therapy 1), tj. badania kuracji skojarzonej dutasterydu z tamsulosyną.

U mężczyzn z małym gruczołakiem i niskim stężeniem PSA istnieje znikome ryzyko progresji LUTS, zatrzymania moczu lub leczenia operacyjnego. Jest to kategoria chorych kwalifikująca się do monoterapii adrenolitykiem alfa 1.

Wyniki MTOPS wskazują, iż stosowanie terapii skojarzonej – blokera 5-alfa-reduktazy z adrenolitykiem alfa 1 – lepiej wpływa na zmniejszenie nasilenia objawów, zmniejsza ryzyko progresji BPH i zapobiega powikłaniom, takim jak ostre zatrzymanie moczu i konieczność

Tab. 1. Algorytm postępowania (farmakoterapii) u chorych na BPH w zależności od objętości gruczołka stercza, nasilenia LUTS i współistnienia innych chorób

Pacjent	Wielkość gruczołu	Leczenie farmakologiczne
z dużą objętością stercza	VP >30 ml	bloker 5-alfa-reduktazy(5ARI) – finasteryd, np. Penester, Finaster, Antiprost
<ul style="list-style-type: none"> wymagający szybkiego ustąpienia dolegliwości (LUTS) z łagodnym i o średnim natężeniu nadciśnieniem tętniczym z dodatkowymi schorzeniami, jak hipercholesterolemia i/lub cukrzyca insulinoniezależna niedostatecznie leczony diuretykami, ACE inhibitorami, beta-blokerami i antagonistami kanałów wapniowych 	z małą objętością stercza VP <30 ml	adrenolityk alfa 1 – doksazosyna, np. Zoxon, Doxar, Doxanorm
<ul style="list-style-type: none"> wymagający szybkiego ustąpienia dolegliwości (LUTS) z niskimi wartościami ciśnienia i normotensyjny leczony skutecznie lekami kardiologicznymi (w tym preparatami przeciwnadciśnieniowymi) 	z małą objętością stercza VP <30 ml	adrenolityk alfa 1 – tamsulosyna, np. Fokusin, Omsal, Tanyz
z nasilonymi znacznie dolegliwościami (LUTS)	z dużą objętością stercza VP >30 ml	terapia skojarzona – adrenolityk alfa 1 i bloker 5-alfa-reduktazy – z ewentualnym następowym odstawieniem adrenolityka alfa 1, np. Penester + Zoxon lub Penester + Fokusin
z silnie wyrażonymi LUTS	VP >30 ml	długotrwała terapia skojarzona – adrenolityk alfa 1 i bloker 5-alfa-reduktazy – np. Penester + Zoxon lub Penester + Fokusin

Leki z grupy antagonistów alfa 1 adrenergicznych łagodzą lub eliminują przede wszystkim objawy fazy wypełniania pęcherza moczowego

Tamsulosyna

- Wskazana jest szczególnie do leczenia chorych z nasilonymi objawami LUTS (o każdej etiologii) bez nadciśnienia tętniczego lub z leczonym skutecznie lekami kardiologicznymi nadciśnieniem tętniczym (najczęściej nie ma wpływu na ciśnienie tętnicze).
- Ma większe powinowactwo do podtypów receptorów alfa 1A i alfa 1D z niską zdolnością wiązania receptorów adrenergicznych – alfa 1B (blokada podtypu receptorów alfa-1B jest odpowiedzialna za objawy niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego).
- Jest bezpiecznym lekiem w terapii BPH bez istotnego wpływu na ciśnienie tętnicze, dlatego nie ma działania hipotensyjnego.
- W ostrym zatrzymaniu moczu przed usunięciem cewnika (co najmniej kilka dni) pozwala na uzyskanie spontanicznych mikcji bez cewnika moczowego; w zatrzymaniu moczu po operacji minimalizuje ryzyko zatrzymania moczu i konieczność cewnikowania chorych po operacjach chirurgicznych.
- Stwarza bezpieczną i dobrze tolerowaną terapię niezależnie od wieku chorego.
- Redukuje w stopniu znacznym objawy LUTS u chorych na BPH i wykazuje słabsze interakcje z lekami grupy inhibitorów 5-fosfodiesterazy od innych adrenolityków alfa 1.
- Redukuje zarówno objawy podrażnienia mięśniówki pęcherza moczowego (w tym częstomocz, nykturię i parcia naglące), jak i objawy przeszkody podpęcherzowej.
- Poprawia znacznie jakość życia chorych na BPH.
- Niemal u wszystkich chorych na BPH nie powoduje hipotonii ortostatycznej.
- Wśród objawów niepożądanych uwagę zwracają zaburzenia ejakulacji i rzadkie objawy związane z układem sercowo-naczyniowym.

Doksazosyna

- Stosowana jest w leczeniu chorych na BPH oraz z łagodnym i o średnim natężeniu nadciśnieniem tętniczym oraz w leczeniu chorych z dodatkowymi patologiami, takimi jak hipercholesterolemia i/lub cukrzyca insulinoniezależna (NIDDM).
- Pozwala na skuteczne leczenie skojarzone z diuretykami, ACE inhibitorami, beta-blokerami i antagonistami kanałów wapniowych u chorych na nadciśnienie tętnicze.

W nadciśnieniu tętniczym:

- zmniejsza ryzyko rozwoju choroby wieńcowej u chorych z nadciśnieniem tętniczym do 45%.
- zmniejsza ryzyko przerostu lewej komory u chorych z nadciśnieniem tętniczym.
- poprawia parametry lipidogramu i metabolizm glukozy, pozwala na kontrolę glikemii u chorych z NIDDM.
- zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, TG, zwiększa stężenie HDL oraz wskaźnik HDL-cholesterolu.
- działa antyfibrynolitycznie i poprawia krążenie obwodowe krwi.

U chorych na BPH:

- skutecznie minimalizuje lub likwiduje objawy z dolnych dróg moczowych LUTS związanych z BPH lub innymi etiologiami.
- zwiększa przepływ cewkowy i zmniejsza objawy przeszkody podpęcherzowej w stopniu wysokim.
- redukuje istotnie objawy w skalach wyrażonych w punktach o 35–49%.
- charakteryzuje ją dobra tolerancją leczenia.

Inhibitory 5-alfa-reduktazy blokują przejście testosteronu do DHT

Finasteryd

Dutasteryd

SA SKUTECZNE, GDY OBJĘTOŚĆ STERCZA JEST >30 ml

- Zmniejsza ryzyko ostrego zatrzymania moczu i interwencji chirurgicznej.
- Zmniejsza objętość gruczołka stercza o 20–30%, zmniejsza objawy LUTS związane z BPH i zwiększa tempo przepływu cewkowego.
- Obniża DHT w komórkach stercza i wpływa na obniżenie stężenia PSA w surowicy do 50%.
- Dobra tolerancja – objawy niepożądane obejmują dysfunkcje seksualne oraz uczulenia (wysypki skórne).
- Długotrwałe stosowanie finasterydu zmniejsza o 24,8% ryzyko zachorowania na raka stercza.
- Stosowanie finasterydu, a więc i terapii skojarzonej w przypadku BPH, jest całkowicie bezpieczne.

zabiegu chirurgicznego. Niezależnie do opublikowanych przez grupę MTOPS (NEJM, 2003) wielu wyników długoterminowych efektów stosowania doksazosyny i finasterydu, w Polsce opublikowano doświadczenia własne takiej terapii (Dutkiewicz S., Witeska A. – po 3 latach, *Prob Lek* 2004, oraz Dutkiewicz S. – po 5 latach, *Stud Med Ak Św* 2007). Przedstawiono ponadto wyniki własne po 3 latach leczenia skojarzonego tamsulosyną i finasterydem (Dutkiewicz S., *Lek w Polsce* 2007). Lecząco 33 chorych w wieku 60–70 lat (średnia wieku 64 lata) przez 12 mies. tamsulosyną, a następnie 32 (1 chory zmarł po zawale serca) przez 36 mies. Okresowo badano objawy (kwestionariusz IPSS), jakość życia (QoL), tempo maksymalnego przepływu cewkowego (Qmax), czas mikcji (TF) oraz ultrasonograficznie objętość stercza (PV) i moczu zalegającego po mikcji (RU). W analizie porównawczej z okresem monoterapii tamsulosyną wyniki po 3 latach wskazują na korzystniejsze efekty leczenia skojarzonego z finasterydem. Stwierdzono wyższe wartości średnie badanych parametrów – IPSS 15%, QoL 24%, Qmax 8%, TF 25%, RU 15% – w porównaniu z wynikami monoterapii tamsulosyną – PV 28% (różnice istotne statystycznie $p < 0,05$).

Wnioski

Po 3 latach terapii skojarzonej tamsulosyną i finasterydem stwierdzono korzystniejsze wyniki u chorych na BPH w porównaniu z wynikami po monoterapii tamsulosyną.

Fitoterapia

Fitoterapia jest stosowana u chorych na BPH z dolegliwościami umiarkowanymi. Leki pochodzenia roślinnego stanowią grupę środków bezpiecznych i dobrze tolerowanych. Zawierają zwykle fitoestrogeny, z których wyizolowano flawony, izoflawony i kumostanty. Kolejnymi substancjami są fitostrole i sitosterole, saponiny, aminy biogenne, kwasy polifenolowe, olejki eteryczne, garbniki. W fitoterapii BPH stosowane są wyciągi z nasion (Cernilton, Permixon), jagód (Bioprost), palmy karłowatej (Strogen), śliwy afrykańskiej (Tadenan), zarodków kukurydzy (Prosterol). Substancjami aktywnymi są wolne kwasy tłuszczowe (np. laurowy, palmitynowy) oraz estry tych kwasów i sterole – szczególnie beta-sitosterol, flawonidy, karioteny, lipaza, taniny i cukry. Większość preparatów roślinnych ma działanie przeciwwzapalne, przeciwobrzękowe, a niektóre wpływają na środowisko hormonalne stercza (sitosterol ma lipotropowy punkt uchwytu działania, zmniejsza stężenie cholesterolu i beta-lipoprotein w surowicy w wyniku zmniejszonego ich wchłaniania). Mogą też regenerować komórki nabłonka stercza, zmniejszać napięcie mięśniówki gładkiej, działając przeciwbakteryjnie.

Leczenie chirurgiczne

W ostatnim 10-leciu pojawiły się modyfikacje tzw. złotego standardu, tj. elektroresekcji przezcewkowej stercza (ang.

transurethral prostate of resection – TURP), a mianowicie waporyzacja i waporessekcja. Wprowadzono nowe rodzaje elektrod waporyzujących i waporyzująco-tnących. Cały czas w leczeniu zabiegowym poszukuje się metod o zmniejszonej inwazyjności. Jednak np. po zabiegu waporyzacji utrzymują się objawy podrażnienia, co powoduje konieczność włączenia leków przeciwwzapalnych i adrenolityków alfa 1.

Najbardziej obiecującą metodą jest przezcewkowa adenektomia laserowa. Spośród wielu metod mało inwazyjnych przy użyciu lasera próbę czasu – zweryfikowaną przez zadowalające wyniki odległe – przetrwały nieliczne. Wykorzystanie lasera holmowego (HoLAP) dowodzi, iż ablacja laserowa gruczołka stercza daje wyniki satysfakcjonujące. Porównując wyniki chorych leczonych HoLAP z leczonymi standardowo TURP, mimo że odległe wyniki obu metod są porównywalne, obserwacje do 12 mies. wskazują na bardziej korzystne wyniki po leczeniu metodą HoLAP.

Bardziej spektakularny jest zabieg fotoselektywnej waporyzacji stercza za pomocą lasera wysokoenergetycznego potasowo-tytanowo-fosforowego KTP. Laser KTP umożliwia hemostazę powierzchniową i natychmiastową kompletną ablację tkanki stercza. Dzięki tej metodzie zabieg trwa krótko – ok. 20 min i umożliwia usuwanie dużych gruczołaków. Jest bezkrwawy i nie ma negatywnego wpływu na funkcje seksualne. Nie występuje po nim wytrysk wsteczny. Wadą tej metody jest brak materiału do badania histopatologicznego oraz wysoki koszt aparatury i zabiegu. Nadal obowiązujące metody leczenia zabiegowego podzielić można na polegające na usunięciu tkanki gruczołu krokowego (tradycyjne operacyjne wyluszczenie gruczołka, TURP lub odparowanie – waporyzacja gruczołka) oraz polegające na oddziaływaniu na stercz tak, aby uzyskać drożność sterczowego odcinka cewki bez usuwania tkanki stercza (przezcewkowe nacięcie stercza – ang. *transurethral incision of the prostate*), techniki laserowe. Podkreślić należy, że wyniki odległe leczenia znane są dotychczas jedynie po adenektomii stercza i TURP.

Nowe techniki chirurgii mało inwazyjnej wiążą się z mniejszą i krótką skutecznością.

Piśmiennictwo

1. Dutkiewicz S. *Zdrowie mężczyzn. Układ moczowy i płciowy.* AMEDIC, Warszawa 2002.
2. Dutkiewicz S. Prostatitis – zespół typów zapalenia stercza. *Lek w Polsce* 2004; 14, 2: 25-30.
3. Borówka A. *Epidemiologia.* W: Borkowski A, Borówka A (red.). *Choroby gruczołu krokowego.* Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1997; 86-9.
4. Sikorski A. *Anatomia ogólna i chirurgiczna. Teoria budowy strefowej.* W: Borkowski A, Borówka A (red.). *Choroby gruczołu krokowego.* Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1997; 17-34.
5. Zdrojowy R. *Historia naturalna.* W: Borkowski A, Borówka A (red.). *Choroby gruczołu krokowego.* Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1997; 234-62.
6. Faryna J. *Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa.* W: Borkowski A, Borówka A (red.). *Choroby gruczołu krokowego.* Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1997; 273-9.
7. Lorenz J, Zdrojowy R. *Zapalenia gruczołu krokowego.* W: Borkowski A, Borówka A (red.). *Choroby gruczołu krokowego.* Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1997; 215-26.

8. Denis L, Gryffiths K, Khoury S, et al.(eds). Proceedings 4, 4th International Consultation on BPH, Paris, July 2-5, 1997, Health Publication Ltd, 1998.
9. AUA Guideline on Management of Benign Prostatic Hyperplasia (2003). Chapter 1: Diagnosis and Treatment Recommendation. J Urol 2003; 170: 530-47.
10. Leńko J. Rys historyczny urologii. W: Zieliński J, Leńko J (red.). Urologia operacyjna. Tom III. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1993.
11. Cockett ATK, Khoury S, Aso Y, et al. (eds). Proceedings of the 3rd International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). Monaco, June 26-28, 1995, Scientific Communication International Ltd., 1996.
12. Gerber GS. Benign prostatic hyperplasia in older men. Clin Geriatr Med 1998; 14: 317-31.
13. Rollema HJ, van Mastrigt R. Improved indication and follow up in transurethral resection of the prostate using the computer program CLIM: a prospective study. J Urol 1992; 148: 111-6.
14. Borówka A. Rozpoznanie. W: Borkowski A, Borówka A (red.). Choroby gruczołu krokowego. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1997; 106-16.
15. Guess HA, Heyse JF, Gormley GJ. The effect of finasteride on prostate-specific antigen in men with benign prostatic hyperplasia. Prostate 1993; 22: 31-7.
16. Garraway W, Russell E, Lee R, et al. Impact of previously unrecognized benign prostatic hyperplasia on the lives of middle-aged and elderly men. Brit J Gen Pract 1993; 43: 318-21.
17. Szczesniak C, Zbrzeźniak M, Borówka A. Wpływ przeskody podpęcherzowej i wieku chorych na zaburzenia czynności mięśnia wypieracza pęcherza moczowego. Urol Pol 2005; 58: 8-13.
18. Borówka A. Leczenie – uwagi ogólne, kryteria wyboru metody leczenia. W: Borkowski A, Borówka A (red.). Choroby gruczołu krokowego. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1997; 128-34.
19. Dutkiewicz S. Badania nad określeniem czynników warunkujących wybór leczenia farmakologicznego lub chirurgicznego u chorych na łagodny rozrost stercza. Legraf, Warszawa 1996.
20. Borówka A. Łagodny rozrost stercza – skala problemu. Przegl Urol 2002; 4 supl. 7-8.
21. Dutkiewicz S. Efficacy and tolerability of drugs for treatment of benign prostatic hyperplasia. Int Urol Nephrol 2001; 32: 423-2.
22. Dutkiewicz S. Kryteria wyboru metody leczenia chorych na łagodny rozrost stercza. Przegląd Urologiczny 2001; 3: 48-52.
23. Creagh TA, Fitzpatrick JM. Non-medical treatments for benign prostatic hyperplasia: balloons, stents, lasers and cryosurgery. Current Opin Urol 1992; 2: 8.
24. Borówka A. Następstwa i objawy oraz obraz kliniczny. W: Borkowski A, Borówka A (red.). Choroby gruczołu krokowego. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1997; 96-104.
25. Borówka A. Od redaktora naczelnego. Przegl Urol 2002, supl. pod red. A. Borówki, s. 1.
26. Frezer PJ. Total extirpation of the prostate. BMJ 1991; 56: 125-7.
27. Dutkiewicz S. Łagodny rozrost stercza (Irs). W: Dutkiewicz S. Zdrowie mężczyzn. Układ moczowy i płciowy. Amedic, Warszawa 2002; 62-106.
28. Lepor H. BPH – wykład na kongresie AUA, Atlanta 2000.
29. Dutkiewicz S. Łagodny rozrost stercza (Irs; BPH), cz. 1 – Etiologia i patogeneza, objawy, rozpoznanie. Lek w Polsce 2003; 13: 6, 83-98.
30. EUA Guidelines Pocket Edition 3, Benign Prostatic Hyperplasia, Board EUA, Arnhem – the Netherlands, 2005; 4-11.
31. Tan AH, Gilling PJ, Kennett KM, et al. Long term results of high – power holmium laser vaporisation. BJU Int 2003; 92: 707-9.
32. Tan AH, Gilling PJ, Kennett KM, et al. A randomized trial comparing holmium laser enucleation of the treatment of bladder outlet obstruction secondary to benign prostatic hyperplasia in large glands (40 to 200 grams). J Urol 2003; 170: 1270-4.
33. Teillac P. Sympozjum pt. Era po badaniach MTOPS i PCPT czy istnieje potrzeba zmian w naszej praktyce klinicznej – XX Zjazd European Association of Urology, Stambuł 16.03.2005 r.
34. Radziszewski P, Kozłowski R, Dobroński P. Nietrzymanie moczu u chorych na łagodny rozrost stercza. Przegl Urol 2007; 3: 63-8.
35. Kaplan SA. Minimally invasive therapies for benign prostatic hyperplasia in the new millenium: long-term data. J Urol 2002; 168: 1661-5.
36. Barry MJ. Clinical practice. Prostate specific antigen. Testing for early diagnosis of prostate cancer. N Engl J Med 2001; 344: 1373-4.
37. Roehrborn CG, Malice MP, Coolc TJ. Clinical predictors of spontaneous acute urinary retention in men with LUTS and clinical BPH: A comprehensive analysis of the predict placebo groups of several large clinical trials. Urology 2001; 58: 210-2.
38. Mochtar CA, Kimeney LA, van Riemsdijk MM, et al. Prostate-specific antigen as an estimator of prostate volume in the management of patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 2003; 44: 695-7.
39. Dutkiewicz S. Łagodny rozrost stercza. Wyd. Naukowe PWN, Warszawa 1994.
40. Levin RM, Longhurst PA, Monson FC, et al. Effect of bladder outlet obstruction on the morphology, physiology and pharmacology of the bladder. Prostate Suppl 1990; 3: 9-26.
41. McConnell JD, Roehrborn OM, BautistaGL, et al. for the Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. NEJM 2003; 349: 2387-98.
42. Jardin A, Andersson KE, Caine M, et al. Alpha-blockers therapy in BPH, In: Proceedings. The 3rd International Consultation on BPH. Scientific Communications Int. Ltd 1996; 257-72.
43. Lepor H. Prostate selectivity of alpha-blockers: from receptor biology to clinical medicine. Eur Urol 1996; 29 Supl. 1: 12.
44. Kirby RS, Pool JL. Alpha adrenoceptor blockade in the treatment of benign prostatic hyperplasia: past, present and future. Br J Urol 1997; 80: 521-32.
45. Takeda M, Hatano A, Komeyama T, et al. Alpha-1 adrenoceptor subtypes (high, low) in human benign prostatic hypertrophy tissue according to the affinities for prozasin. Prostate 1997; 31: 216-22.
46. Trzecia Międzynarodowa Konsultacja na temat łagodnego rozrostu stercza BPH. Zalecenia Międzynarodowego Komitetu Uzgadniającego. Scientific Communication International Ltd, 1996.
47. Dutkiewicz S, Witeska A. Leczenie skojarzone (3 lata) doksazosyną i finasterydem po pięcioletniej monoterapii doksazosyną chorych na łagodny rozrost stercza (BPH). Probl Lek 2004; 5/6: 155-7.
48. Dutkiewicz S. Wyniki długotrwałego leczenia skojarzonego doksazosyną i finasterydem chorych na łagodny rozrost stercza po pięcioletniej monoterapii doksazosyną. Studia Medyczne Akademii Świętokrzyskiej 2007; 7: 19-24.
49. Dutkiewicz S. Próba leczenia skojarzonego tamsulosyną i finasterydem (3 lata) chorych na łagodny rozrost stercza. Lek w Polsce 2007; 17: 61-4.
50. Roehrborn C, Heaton J. Medical management for BPH: The role of combination therapy. Eur Urol Supl 5, 12: 716-21.
51. Fitzpatrick JM. Should combination therapy be standard for benign prostatic hyperplasia? Nat Clin Pract Urol 2005; 2: 574-5.
52. Barkin J, Guimarães M, Jacobi G, et al. 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: 461-6.
53. Baldwin KC, Ginsberg PC, Harkaway RC. Discontinuation of alpha-blockade after initial treatment with finasteride and doxazosin for bladder outlet obstruction. Urol Int 2001; 66: 84-8.
54. Andriole GL, Kirby R. Safety and tolerability of the dual 5-alpha-reductase inhibitor dutasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 2003; 44: 82-8.

55. Bartsch G, Rittmaster RS, Klocker H. Dihydrotestosterone and the concept of 5-alpha-reductase inhibition in human benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2000; 37: 367-80.
56. Djavan B, Chapple C, Milani S, Marberger M. State of the art on the efficacy and tolerability of alpha-1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2004; 64: 1081-8.
57. Choong S, Emberton M. Acute urinary retention. *BJU Int* 2000; 85: 186-201.
58. Kawakami J, Nickel JC. Acute urinary retention and surgery for benign prostatic hyperplasia the patients perspective. *Can J Urol* 1999; 6: 819-22.
59. Gades NM, Jacobson DJ, Girman CJ, et al. Prevalence of conditions potentially associated with lower urinary tract symptoms in men. *BJU Int* 2005; 95: 549-53.
60. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, et al. 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: 434-41.
61. AUA Practice Guidelines Committee. AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia (2003). Chapter 1: Diagnosis and treatment recommendations. *J Urol* 2003; 170: 530-47.

*prof. nadzw. dr hab. n. med. Sławomir A. Dutkiewicz
kierownik Zakładu Profilaktyki i Epidemiologii Onkologicznej,
Instytut Zdrowia Publicznego,
Wydział Nauk o Zdrowiu
Uniwersytetu Humanistyczno-Przyrodniczego
Jana Kochanowskiego w Kielcach*