

# VOLBA INHIBITORU ALFA-1 ADRENERGNIHO RECEPTORU V SOUČASNÉ TERAPII BENIGNÍ HYPERPLAZIE PROSTATY A HYPERTENZE

MUDr. Zbyněk Veselský, Ph.D.<sup>1</sup>, prof. MUDr. Peter Višňovský, CSc.<sup>2</sup>, MUDr. Božena Jurášková, Ph.D.<sup>3</sup>,  
MUDr. Petr Macek<sup>4</sup>, MUDr. Miroslav Förstl<sup>5</sup>, MUDr. Petr Prošvic<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Urocentrum Praha

<sup>2</sup>Katedra farmakologie a toxikologie Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové

<sup>3</sup>Gerontologická a metabolická klinika FN a LF UK v Hradci Králové

<sup>4</sup>Urologická klinika VFN Praha

<sup>5</sup>Ústav klinické mikrobiologie FN a LF UK v Hradci Králové

<sup>6</sup>Urologická klinika FN a LF UK v Hradci Králové

Benigní hyperplazie prostaty (BHP) a hypertenze (HTN) jsou onemocnění s vysokou vzájemnou koincidencí. Symptomatická BHP je provázána HTN ve 40%, asymptomatická dle věku až ve 100% (všichni muži starší 70 let s hypertenzí mají BHP, nebyli-li kastrováni před pubertou).

Lze vystopovat některé společné znaky obou onemocnění, jako je stimulace sympatického nervového systému (7), a proto i možnost jeho ovlivnění zasahuje do obou dvou diagnostikovaných jednotek.

Inhibitory alfa-adrenoceptoru typu 1 (AR) (subtypu A) jsou až na tamsulosin deriváty prazosinu. Jejich uvedení na trh před 20 lety znamenalo přelom v léčbě BHP i HTN. S postupem let však nacházíme léčiva nejen účinnější, ale především (měřeno procentem nežádoucích a vedlejších účinků) bezpečnější. Dosud poslední komerčně užívaný derivát prazosinu alfuzosin překonal ve své době přelomová léčiva – doxazosin a terazosin (8).

Otázkou je, zda je vhodné užití alfa-inhibitoru s vlivem na systémový krevní tlak jako monoterapii u nemocných s BHP a HTN (v některých firemních materiálech se dovíme, že je to „zlatý standard“, a „vhodná a účinná monoterapie BHP a HTN...“) (3). Především v souvislosti s novými názory kardiologů na správnou terapii HTN se zdá, že ovlivnění sympatiku je jednou z mnoha možností léčby hypertenze a nikoliv první ani druhou. Pokud tedy přichází muž s BHP a farmakologicky korigovanou hypertenzí je nasazení alfa-inhibitoru s vlivem na systémový krevní tlak (a tím často vysazení dosud užívané antihypertenzivní terapie) léčebně (a farmakologicky) odůvodněné? Stran účinnosti inhibitorů – alfa adrenergních receptorů není pochyb, že jde o terapii účinnou a vzájemně srovnatelnou. Rozdíl je „pouze“ v procentu nežádoucích účinků.

**Klíčová slova:** hypertenze, benigní hyperplazie prostaty, alfa-lytika.

## THE CHOICE OF ALPHA-1 ADRENERGIC RECEPTOR INHIBITOR IN COMBINED TREATMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA AND HYPERTENSION

Benign prostatic hyperplasia (BPH) and hypertension (HTN) are disease with high mutual coincidence. Symptomatic BPH is accompanied with a hypertension in up to 40%, asymptomatic depending on age in up to 100% (all men above 70 with hypertension have BPH, unless they have been castrated before puberty).

Some common conditions can be traced in both diseases, as it is a stimulation of sympathetic nervous system (7) and that's why the possibility of influencing it interferes with both diagnosed units.

Besides a tamsulosin, all inhibitors of type 1-alpha-adrenoceptor (AR) (subtype A) are the derivatives of prazosin. Their introduction to the market 20 years ago represented a turn in the treatment of BPH and HTN. Within the time progress there come drugs not only more active, but save above all (measured by the percentage of adverse and side effects). Until now the last commercially used derivate of prazosin, alfuzosin, got over two breaking drugs of their time – doxazosin and terazosin (8). The question is, whether it is suitable to use an alpha-inhibitor with the influence on a blood pressure as a monotherapy in patients with BPH and HTN (we can get to know from companies' materials, that it is "the gold standard" and "suitable and efficient monotherapy of BPH and HTN...") (3). Especially with a correlation to new opinions of cardiologists on the proper treatment of HTN it seems, that an affection of sympathetic system is one of many possibilities in the treatment of hypertension and neither the first nor the second one. So, if there comes a man with BPH and pharmacologically corrected hypertension, is the administration of alpha-inhibitor with the effect on blood pressure (and subsequent withdrawal of previous antihypertensive therapy) justified therapeutically (and pharmacologically)? Regarding the efficacy of alpha-adrenergic receptors inhibitor, it is doubtless the therapy is effective and mutually comparable. The difference is "only" in the percentage of adverse events.

**Key words:** hypertension, benign prostatic hyperplasia, alpha-blockers.

## Úvod

Onemocnění kardiovaskulárního systému stojí řadu let v čele příčin úmrtí obyvatel České republiky. Významným ko-faktorem je hypertenze, ať již je sama příčinou (například krvácení do mozkových komor), nebo pouze podílníkem (u akutního infarktu myokardu) fatálního stavu. Rozvoj kardiologických studií, které se věnují terapii hypertenze a jejímu vlivu na život a jeho kvalitu nemocných se snaží odpovědět na otázku: která (jaká) terapie a kdy má největší protektivní efekt na zdraví nemocného (1). Z tohoto pohledu je benigní hyperplazie prostaty neškodným onemocněním, jehož smrtelné komplikace typu renálního selhání jsou extrémně vzácné (4). BHP vyvolává u řady mužů (po 40. roce věku u téměř 40%) symptomy dolních močových cest (LUTS – Lower Urinary Tract Symptoms), které vyplývají z obstrukce anatomické a funkční (6). Do jisté míry riskantní by mohla být terapie u které zjišťujeme, že z urologem nasazené léčby může skupina (zatím ne zcela jasně definovaná) nemocných mužů profitovat velice sporně. Nikoliv po stránce urologické, ale po stránce stavu kardiovaskulárního aparátu. Touto terapií je zásah do regulace sympatiku indikací inhibitorů alfa-1<sub>A</sub> adrenergního receptoru (seu: alfa-lytik).

## Stručná historie užití inhibitorů alfa-AR v terapii BHP

Látky, které účinně korigovaly hypertenzi zásahem do AR jsou známy více než 50 let. Typickým zástupcem je prazosin a právě s ním Caine prováděl první studie u nemocných s LUTS (5). Problémem zůstal významný vliv na systémový krevní tlak, který dovozoval užití v dávkách s efektem na dolní močové cesty téměř výhradně u těžkých hypertoniků. Molekula prazosinu byla proto dále zpracovávána a přelomovým bylo uvedení doxazosinu a následně terazosinu. Doxazosin bylo první léčivo s biologickým poločasem, který dovozoval aplikaci jedenkrát za 24 hodin a u normotoniků vedl pouze k mírnému poklesu krevního tlaku. Přičemž tento fakt (vliv antihypertenziva u pacienta bez hypertenze) byl opakovaně diskutován a vysvětlován, ale je nutno říci, že nikdy nebyl zcela vysvětlen. Pravděpodobná je schopnost adaptace organismu na inhibici alfa 1-AR, která byla možná postupnou titrací účinné látky (forma GITS, která uvolňuje doxazosin postupně bez nutností titrace je v klinické praxi tři roky, ale nezabavila doxazosin pozitivního vlivu na systémový krevní tlak). V počátcích 90. let 20. století francouzská firma Synthelabo uvedla do praxe derivát prazosinu alfuzosin, který neovlivňoval systémový krevní tlak a byl tak jako první registrován pouze k terapii BHP. Alfuzosin byl přelomovým

lékem, který umožnil urologovi léčit BHP „bez ohledu“ na kardiovaskulární systém pacienta. Je pravdou, že nejvíce nežádoucích účinků se zaznamenalo u kardiologických nemocných (2). Česká republika byla jedna z posledních zemí, kde byl registrován pro terapii BHP (a následně LUTS/BHP) nechinazolinový preparát tamsulosin. Tím, že se jednalo o zcela novou skupinu léčiv, jejíž nežádoucí účinky na kardiovaskulární systém byly srovnatelné s placebem a efekt srovnatelný s doxazosinem, terazosinem i alfuzosinem, je otázkou budoucnosti, co dál tamsulosin farmakologii jako molekula nabídne. Nejvýznamnější vedlejší efekt je u tamsulosinu retrográdní ejakulace (až 13%), která se vysvětluje tak významnou inhibicí hrdla močového měchýře (musculus sfincter vesicae internus), že ani ejakulace jej neuzavře (5). Německý farmakolog Michel byl jeden s prvních, kdo provedl testy alfa-1AR a definoval jeho subtypy (A, B, D) a vztah tamsulosinu k alfa 1<sub>A</sub> AR. Protože ani tato specifita (chceme se vyhnout pojmu „selektivní“) nevysvětlovala plně efekt léčby a rychlost nástupu, byly zkoumány změny na receptorech močového měchýře a zjištěno, že tamsulosin vede k účinné inhibici alfa-1<sub>D</sub> AR. Tento receptor je jedním z faktorů stability močového měchýře. Na rozdíl od derivátu prazosinu (tedy chinazolinové skupiny) nevede ani in vitro k indukci apoptózy (5).

## Doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi (ESH) a Evropské kardiologické společnosti (EKS) pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze (2003) (Journal of Hypertension, 2003, 21, s. 10011–1053)

Autoři doporučení, vědomi si obvyklé praxe, ale také zájmu, se kterým bude jejich práce sledována (především farmaceutickými firmami), ihned v úvodu konstatují tyto premisy:

1. informace uvedené v tomto doporučení jsou nejlepší dostupné a vyvážené, podložené akademickou a vědeckou činností autorů
2. jde o doporučení, které neomezuje osobní rozhodnutí lékaře
3. všechna klíčová doporučení jsou z nejlepších zdrojů a dostupných důkazů (citační index A)
4. všichni autoři prohlašují, že pracovali jako nezávislí odborníci a své zájmy (ve smyslu grantů a spolupráce s farmaceutickými firmami) otevřeně a veřejně deklarují.

U každé terapie hypertenze (hypertonika) bychom měli podrobně pátrat po případném

orgánovém poškození, a proto by **nasazení či změnu terapie** měla provázet vyšetření – EKG, ECHO srdce, SONO periferních tepen a vyšetření mikroalbuminurie. Za toto vyšetření je odpovědný lékař, který terapii nasadil, či změnil. (Otázkou je, do jaké míry to bude v podmínkách praxe v České republice urolog a do jaké internista či praktik.)

Každý lékař by měl znát **potravin a léčiva**, která mají vztah k hypertenzi – lékořice, cyclosporin, nesteroidní antirevmatika a podobně (riziko hypotenze a akutní smrti při jejich vysazení, byla-li terapie nasazena při jejich užívání).

Komplexní a úspěšnou terapii HTN definujeme jako **soubor opatření**, které vedou k dlouhodobému snížení kardiovaskulárního rizika. Toto očekáváme **od každé terapie** (tedy i monoterapie). Musí nejen dostatečně snižovat systémový krevní tlak, ale také mít ostatní – dosud ne zcela definované, pro nemocného příznivé – účinky.

Je citována studie ALLHAT a konstatováno, že došlo k poklesu mozkových příhod u nemocných na terapii chlortalidonem verzus doxazosin (a také verzus lisinopril).

Také je citováno devět studií, kde byla řada „starých“ a „nových“ antihypertenziv. Alfa-1 inhibitory jsou řazeny do skupiny „nových“.

U alfa-1 inhibitorů je opakovaně uváděna nutnost přerušení větve s doxazosinem ve studii ALLHAT (nebyly splněny předpoklady o efektu terapie a překvapivě nežádoucí účinky). **I přes výhrady ke studii ALLHAT** (předléčení nemocných, dosažení nižší korekce TK, nemoderní kombinace léčiv, absence hodnocení některých kardiologických parametrů) je konstatováno, že ALLHAT podporuje dosud známé výsledky zkoumání hypertenze a „**selhání“ doxazosinu je překvapením...**“.

Konstatuje se, že ve studii ALLHAT u monoterapie inhibitorem angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI), kalciovým blokátorem a diuretikem byla efektivita 60%.

**Alfa-1 inhibitor je vhodný ke kombinované terapii a je doporučen v jediné ze sedmi kombinací, a to za současného podání beta-blokátoru.**

Hlavními skupinami antihypertenziv jsou:

1. diuretika
2. beta-blokátory
3. blokátory kalciových kanálů
4. ACEI
5. blokátory AT1 receptorů pro angiotensin II (sartany).

**Doslovná citace: „...i když přerušení jediné studie, která testovala alfa-blokátory (doxazosinové rameno studie ALLHAT)**

**bylo kritizováno, důkazů hovořících pro preferenci alfa-lytika je méně, než pro prospěšnost ostatních. Alfa-lytika lze vzít v úvahu v kombinované léčbě...“.**

Léčba hypertenze u osob vyššího věku doporučuje diuretikum, beta-blokátory, dihydro-pyridinové blokátory kalciových kanálů. Indikace alfa-lytika musí být opatrná minimálně pro nedostatek informací.

### Diskuze

Je mimo jakoukoliv pochybnost, že co se týče efektu na dolní močové cesty jsou všechny druhy inhibitorů AR identické (vyjímkou je prazosin) (4, 5, 6, 7, 8). Je však nepochybné, **že inhibitory alfa 1-AR nejsou vhodná léčiva první volby pro nemocné s hypertenzí a tím méně v monoterapii.** Zda je to proto, že vedou k nedostatečně vysokému poklesu tlaku, nebo je to dáno jejich vlastnostmi, není dosud známo. Závěry tohoto doporučení jsou akceptovány i Českou společností pro hypertenzi (9). Jsou nepochybnou součástí kombinované

terapie hypertenze (rezistentní hypertenze, nefrogenní hypertenze apod.) jako léčiva více kombinací.

Inhibitory alfa 1-AR jsou tradiční léky, jak v kardiologii, tak v urologii. Jejich vývoj pokračuje směrem k selektivě. Žádný urolog není schopen plně posoudit kardiovaskulární stav nemocného, stejně jako kardiolog symptomy dolních močových cest

a benigní hyperplazie prostaty. Tak, jak je uvedeno v úvodu doporučení kardiologů, nikdo a žádné doporučení nesnímá z lékaře jeho individuální odpovědnost. Tak jak dnes přemýšlíme nad doxazosinem a terazosinem můžeme (a pravděpodobně budeme) za deset let přemýšlet nad alfuzosinem a tamsulosinem. V současné době jde však u hypertoniců o léky první urologické volby.

### Literatura

1. Shih SC, Bost JE, Pawlson LG. Standardized Health Plan Reporting in Four Areas of Preventive Health Care, Am J Prev Med, 2003; 24 (4): 293–300.
2. Sovereign PC, Herings RM, Man in't Veld AJ, de la Rosette DJ, Farmer RD, Leufkens HG. Study of the Association between Ischemic Heart Disease and Use of Alpha-Blockers and Finasteride Indicated for the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia, Eur Urol, 2002; 42 (3): 254–261.
3. SPC Cardura® XL 4 mg, Pfizer, USA.
4. Veselský Z. Benigní hyperplazie prostaty. Farmakoterapie z pohledu komplikací a nejčastějších komorbidit, ZDN – Lékařské listy, 2003; 24: 27–28.
5. Veselský Z. Farmakoterapie benigní hyperplazie prostaty, dizertační práce, Hradec Králové, 2003.
6. Veselský Z. Selektivita blokátorů alfa-adrenergických receptorů v urologii. Remedia – Forum medicinae, 2001; 3(4): 67–68.
7. Veselský Z, Višňovský P, Macek P, Jurášková B, Förstl M. Benigní hyperplazie prostaty a hypertenze, Urolog. pro Praxi, 2003; 3: 26–28.
8. Višňovský P, Veselský Z. Farmakologické aspekty konzervativní léčby benigní hypertrofie prostaty, Prakt. Lék., 1998; 78 (8): 426–430.
9. www.hypertension.cz.