

VÝZNAM SUBTYPŮ ALFA 1A - ADRENOCEPTORŮ V TERAPII SYMPTOMŮ DOLNÍCH MOČOVÝCH CEST (LUTS) A BENIGNÍ HYPERPLAZIE PROSTATY

MUDr. Zbyněk Veselský¹, MUDr. Petr Macek¹, MUDr. Petr Prošvic¹,
prof. MUDr. Peter Višňovský, CSc.², MUDr. Miroslav Förstl³

¹Urologická klinika FN a LF UK Hradec Králové

²Katedra farmakologie a toxikologie Farmaceutické fakulty UK, Hradec Králové

³Ústav klinické mikrobiologie FN a LF UK Hradec Králové

Jednou ze základních skupin léčiv pro terapii benigní hyperplazie prostaty (BHP) jsou alfa-blokátory. Látky užívané v současnosti jsou bez výjimky zaměřeny proti typu α -1. Podle řady studií je prokázáno, že se jednotlivé látky neliší efektivitou, ale množstvím nežádoucích účinků, které vyvolá terapeutická dávka při obvyklém užívání. Proto je snaha dělit alfa-blokátory podle jejich afinity k subtypům α -1 receptoru. Podle struktury a citlivosti k prazosinu rozeznáváme subtypy α -1A, B a D, případně L a H (low a high affinity). V současnosti již také není dominantní zájem jen o α receptory v oblasti prostaty a hrdla močového měchýře, kde je dominantně (v 70 %) rozložen subtyp α -1A, ale také o rozložení jednotlivých subtypů v ostatních tkáních – detruzor měchýře, mícha a ostatní CNS, cévy a srdce, kde dominují v různých poměrech převážně typy ostatní. Je také známo, že s rozvojem obstrukce (nejen při BHP) dochází ke změně v rozložení (up- nebo down-regulation) jednotlivých subtypů zejména na měchýři a jejich blokadou je pak možno dosáhnout poměrně významného zlepšení některých subjektivních příznaků nemocného. Pokud je toto známo, pak se otevírá pole pro možnost využití alfa-blokátorů i u obstrukce jiné etiologie nebo dokonce u žen.

Klíčová slova: prostata, BHP, měchýř, subtypy alfa receptorů.

THE SIGNIFICANCE OF THE SUBTYPE ALPHA 1A ADRENORECEPTOR IN THE THERAPY OF LOW URINARY TRACT SYMPTOMS (LUTS) AND BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

One of the basic groups of drugs for the treatment of benign hyperplasia of the prostate is represented by the alpha blockers. Drugs in use at the present time are, without exception, solely directed against the alpha 1 receptors. Many studies have demonstrated that the efficacy of each agent used is the same, but they differ by the range of side-effects experienced by their normal therapeutic doses. There has therefore been an effort to divide these alpha blockers according to their affinity for a particular subtype of alpha-1 receptor. The subtypes alpha 1-A, -B and -D, plus L and H (low and high affinity) have now been classified according to their structure and their sensitivity to prazosin. Recently, the interest in the prostate and the uvula of the urinary bladder, in which there is found a high concentration of the subtype alpha 1-A receptors, has diminished, while focus has now shifted towards the identification of other subtypes prevalent in other regions (detrusor of the bladder, spinal cord, central nervous system and cardiovascular system). It has been shown that during the development of obstruction (not only due to BHP) there has been a rearrangement of the proportion of particular subtypes of receptors (up or down regulation), and mainly in the bladder. The blockage of these receptors has been shown to lead to a significant improvement of some of the subjective symptoms of a patient. Thus, alpha blockers could be used in the management of obstruction caused by another aetiology, or could even be beneficial for similar problems in women.

Key words: prostate, BHP, bladder, subtypes of alpha receptors.

Úvod

Oblast prostaty a přilehlých anatomických struktur (močový měchýř, uretra) je velice bohatá na receptory sympatického nervového systému. Fyziologicky je sympatikus významným faktorem kontinence (stimulace α -adrenergních receptorů hrdla močového měchýře) i fyziologické mikce (stimulace β -adrenergních receptorů detruzoru). Patologická stimulace (vzácněji inhibice) vede k významným symptomům u mužů s chorobami dolních močových cest. Nejvýznamnější skupinou léčiv užívaných k terapii onemocnění, kde je přítomná vysoká nebo dlouhodobá stimulace α -adrenergních receptorů (dále: α -adrenoceptorů), jsou blokátory (inhibitory) α -adrenoceptorů (6, 9, 10).

Až do roku 1948 byl vegetativní nervový systém považován za homogenní, složený z detailně popsaného sympatického a parasympatického nervstva. Zásadní (a stále platné) bylo rozdělení na systém dominující při zátěži organismu a vysokém energetickém výkonu (sympatikus) a systém, který řídí

funkce důležité pro klidovou - energeticky obnovitelnou - fázi (parasympatikus). Ahlquist (1948) prokázal, že sympatikus není homogenní a obsahuje de facto dva protipolné funkční receptory - α a β . Tyto receptory se vzájemně doplňují a zpravidla stimulace jednoho vede k inhibici druhého. Až v 70. letech byl α receptor (Langer, 1974) dále zkoumán a postupně byl identifikován postsynaptický α -1 receptor, odpovědný za relaxaci hladké svaloviny a presynaptický α -2 receptor, odpovědný za re-uptake noradrenalinu. Nynější užívané dělení na receptory α -1A, B, D a L a H (low affinity, high affinity) se odvozují od citlivosti receptoru k prazosinu (3). Obdobným vývojem prošel i β -adrenergní receptor, ale pro problematiku urologie se zatím jeho ovlivnění nejeví jako klinicky významné. Ovlivnění betanergních receptorů je nadále zkoumáno. Nový význam dostává schopnost některých léčiv ovlivnit i receptor α - 1 D v detruzoru a jeho inhibicí vést ke zklidnění měchýře. Mimo problematiku vegetativního nervového systému stojí experimenty s ovlivněním kalciových

kanálů v detruzoru (nifedipin) a stabilizace měchýře pomocí blokátorů růstových faktorů (extrakt z *Pygeum africanum*).

Fyziologie dolních močových cest

Za fyziologických okolností je moč shromažďována v močovém měchýři (jímací funkce močového měchýře) a v pravidelných, chtěných intervalech je evakuována (evakuační schopnost močového měchýře) uretrou do zevního prostředí. U zdravého jedince je moč kultivačně negativní. S rozvojem komplikujících onemocnění (diabetes mellitus, litiáza, subvezikální obstrukce jakékoliv etiologie) je obvykle sterilita dolních močových cest porušena. U mladých mužů – od 6 měsíců do 50 let věku – je při infekci nutno myslet na vrozenou vývojovou urogenitální vadu.

Proud moče je dostatečně silný (nad 15 ml/s), aby spolu s ostatními faktory byl jedním z nespecifických způsobů ochrany dolních močových cest před infekcí. Zvláštností mikce u muže je několik :

1. rozložení svěračů a úloha lissosfinkteru (m. sfincter vesicae)
2. přítomnost prostaty pod močových měchýřem (prostatická uretra)
3. délka močové trubice.

Ostatní parametry jsou v zásadě obdobné i u žen nebo nemají souvislost s tématem (problematika struktur založených z Wolffova vývodu).

Benigní hyperplazie prostaty (BHP)

Incidence tohoto onemocnění je vysoká, avšak ne všechna získaná data jsou zcela objektivní. Udává se, že 7% pitvaných 30letých mužů má histologické známky BHP a 40% 50letých mužů má symptomy BHP bez významné obstrukce. Dožije-li se muž dostatečně vysokého věku s funkčními varlaty (androgenní stimulace) má více než 80% šanci, že bude léčen pro toto onemocnění. Obecně se uznává, že tato choroba má tři stadia, která v sebe volně přecházejí a nemají žádný konkrétní vliv na symptomy onemocnění s výjimkou retence (1, 7, 8, 12). Všechna tato stadia mohou být v principu asymptomatická i provázena řadou závažných příznaků.

1. BHP je prokazatelná pouze histologicky.
2. BHP je přítomna, avšak obstrukce je nevýznamná nebo plně kompenzovaná.
3. BHP s obstrukcí.

Komplikace vyplývají ze znalosti, že velikost prostaty není pro vlastní obtíže podstatná a že celá řada mužů žije s významně zvětšenou prostatou, aniž by měli výrazné obtíže (2, 5, 11). Velká část mužů si na problémy s BHP „zvykne“ a poruchy mikce považuje ve vyšším věku za zcela přirozené do doby, než dojde k retenci moče.

U BHP dochází ke dvěma základním změnám prostaty v závislosti na zvětšení objemu žlázy (posun colliculus seminalis distálně):

1. mechanický útlak prostatické uretry a útlak hrdla močového měchýře a trigona s elevací ureterů (statická složka)
2. zvýšení klidového napětí hladké svaloviny ve stromatu prostaty (dynamická složka).

Právě u dynamické složky dojde k progresivní změně v inervaci hrdla močového měchýře, vlastního měchýře i prostaty. Pascall zaznamenal nárůst počtu α receptorů v uvedených oblastech a to v subtypu α -1A. Anatomická obstrukce je jejich stimulací značně zesílena a po úspěšné léčbě se počet těchto receptorů vrací k normě. Z tohoto pohledu je zajímavé, že více než 70% α adrenoceptorů v prostatě je v subtypu A. Tento subtyp je v hladké svalovině cév a v CNS zastoupen významně méně (dle studie 3-9%), což je jedním z důvodů, proč léky se selektivním účinkem na tento receptor nejsou vhodné jako antihypertenziva. Není bez zajímavosti, že například molekula tamsulosinu neproniká do likvoru v dostatečné kvantitě a nemůže se na receptorech v CNS uplatnit (11).

Především rozdělení alfa-blokátorů na skupinu s antihypertenzním účinkem a bez tohoto efektu vede k otázce, zda je terapie jednou či druhou indikační skupinou výhodná nebo naopak diskvalifikující. Na tuto otázku nelze „od stolu“ jednoznačně odpovědět. Důvodů je několik.

I když dnes víme, že dominantní pro kontrakci hladké svaloviny prostaty je stimulace subtypu adrenoceptorů (AR) α -1A, je zřejmé, že prosté odstranění obstrukce nevede k rychlé úlevě nemocného, především v oblasti jímacích příznaků. Vypuzovací příznaky jsou minimalizovány téměř okamžitě. Takový obraz vidíme u nemocných po transuretrální resekci prostaty (TURP) a symptomy jsou odstupňovány dle obtíží, které nemocného k výkonu přivedly. Toto pozorování uveřejnil i prof. M. C. Michell (farmakolog, Essen, SRN) s tím, že ovlivnění jednoho subtypu receptoru (tamsulosin byl prezentován jako selektivní pouze k α -1A AR) by u nemocných vyvolalo stejné obtíže, jako mají po TURP. Že tomu tak není a jímací obtíže jsou zmírněny stejně rychle jako vypuzovací je dnes vysvětleno vlivem na receptor α -1D AR v detruzoru měchýře. Jeho stimulace vede ke kontrakcím svaloviny detruzoru bez ohledu na synergii svěračů a jeho inhibice ke zklidnění, které nemocný vnímá jako úlevu od jímacích symptomů.

Zatím je známa inhibice α -1A a α -1D pouze u molekuly tamsulosinu, i když je velice pravděpodobné, že v různém poměru tyto AR ovlivňují všechny alfa-blokátory (2). Vzhledem k tomu, že alfa-blokátory s antihypertenzivním efektem vedou k významné inhibici α -1B AR (a s věkem jejich počet ve stěně cév narůstá až o 100%), zůstane „méně“ inhibitorů na ostatní receptory. Tato věc zatím nebyla řádně diskutována.

K farmakoterapii BHP lehkých a středně těžkých obtíží, bez komplikujícího onemocnění (infekce, lithiáza, striktura), je blokátor – α adrenoceptorů vhodným lékem. Diskutabilní je jeho užití u stadia s minimálními obtížemi (dle IPSS < 7), kde 68% nemocných se zlepšilo spontánně na placebo terapii, zatímco stejný efekt u skupiny s významnými obtížemi nedosahuje 30%. Z tohoto pohledu je skupina s mírnými obtížemi vhodná k jiné farmakoterapii, aby citlivost α adrenoceptorů zůstala zachována (extrakt kůry *Pygeum africanum* po dobu 8 týdnů v dávce 2 x 50 mg per os, který má protektivní účinek i na detruzor).

V současné době lze k terapii BHP v České republice užít mnoho blokátorů α -adrenoceptorů. Stran účinku na dolní močové cesty jsou zcela srovnatelné a zásadně se liší pouze

v počtu nežádoucích účinků a procentem kardiovaskulárních komplikací.

Doxazosin a terazosin jsou zároveň SÚKL Praha registrovány jako léky vhodné k terapii hypertenze – významně tedy ovlivňují dilataci cév (a tím snižují krevní tlak). Vazodilatace je také odpovědná za relativní nárůst cirkulujícího objemu a tím vyššího zatížení srdce. Do zavedení GITS systému u doxazosinu do praxe bylo bez výjimky nutno tyto preparáty titrovat, neboť okamžité podání účinné dávky vedlo k hypotenzii (4). Dávky užívané v interním lékařství jsou zcela shodné s dávkami užívanými v urologii (5, 7). Po zveřejnění studie ALLHAT, kdy byl doxazosin užit v monoterapii jako antihypertenzivum u více než 9 000 pacientů a kdy pro značné nežádoucí účinky byl ze studie vyřazen, je nutno přemýšlet o indikaci tohoto léku i u urologických nemocných.

Alfuzosin, ale především tamsulosin jsou tzv. uroselektivní blokátory, které mají poměrně specifický účinek na dolní močové cesty a minimum (do 3%) nežádoucích účinků (2).

Za nejvíce uroselektivní je v současnosti považován tamsulosin (2). Jeho nejčastější vedlejší účinek je přítomnost retrogradní ejakulace (7–8 % při dávce 0,4 mg/den a až 14 % při 0,8 mg – tj. v dávce, která není v ČR registrována), která dokazuje jeho vysokou účinnost na oblast lissosfinkteru (díky inhibici nedochází k jeho kontrakci ani v tak vypjatém stavu, jako je ejakulace).

Nově diskutovaným poznatkem je buněčná apoptóza indukovaná alfa-blokátory (profesor Djavan na XV. kongresu EAU, Brusel, Belgie). Někteří autoři se domnívají, že tento jev je častější u blokátorů odvozených od prazosinu, avšak zatím existují pouze ojedinělé průkazy v in vitro studiích.

Subvezikální obstrukce jiné etiologie

Ke změně inervace především v oblasti hrdla močového měchýře a přestavbě detruzoru dochází při každé anatomické subvezikální obstrukci. S výjimkou BHP a prostatitidy je ovlivnitelná i obstrukce na podkladě *karcinomu prostaty* (CaP). I když převládá v urologické obci názor, že alfa-blokátory jsou lékem na BHP a nemají pro CaP opodstatnění, není to pravdou. CaP vždy vzniká v terénu, kde se zároveň vyskytuje BHP. Lite-

rárně se udává, že „6× častěji se vyskytuje CaP u žlázy postižené BHP“, ale ve skutečnosti platí, že žláza s CaP je postižená i BHP minimálně v histologickém preparátu. Je předpoklad, že buňky prostaty se směrem k BHP a CaP diferencují podstatnou měrou stejně a pouze v závěrečné fázi díky působení protonkogenů nebo tumor supresorových genů vznikne u někoho CaP a u jiného BHP.

Změny v inervaci jsou identické jako u BHP. Zásadní rozdíl je v poměru kontraktálních částí a tkáně refrakterní. U CaP je tento poměr posunut ve prospěch refrakterních, a proto může být odpověď na alfa-blokátory omezená. V každém případě je užití blokátorů α -adrenoceptorů u CaP indikováno při známkách subvezikální obstrukce.

Omezené užití těchto léčiv vyplývá také ze znalosti, že jiné – CaP léčící postupy – vedou ke zmenšení objemu žlázy, a tím k úlevě při obstrukci. Přesto, minimálně na přechodnou dobu, je terapie alfa-blokátory opodstatněná.

Při *striktuře uretry* jsou změny identické a podání alfa-blokátorů může vést k subjektivní úlevě, avšak v tomto případě nejsou indikovány. Patologie souvisí s jizevnatou přestavbou uretry, která neobsahuje receptory adrenergního nervového systému. Zde je terapii 1. volby dilatace striktury či operační řešení a následně lze na dobu 3 měsíců nasadit α -lytika do normalizace receptorové sítě v hrdle a detruzoru. Stejnou službu však může prokázat i β -mimetikum či blokátor kalciového kanálu.

Závěr

Je nutno si uvědomit, že neexistuje izolované onemocnění prostaty. Vždy ošetřujeme komplexní stav, který postihuje dolní močové cesty s dominantními změnami na močovém měchýři. Perspektivní léky se musí věnovat nejen změnám v oblasti prostaty, ale také změnám na detruzoru. Vedle uvolnění hrdla je nutno zlepšit i jimavost veziky, ať již ovlivněním β -adrenoceptorů, blokátory kalciového kanálu (nifedipin), blokádou fibroblastických růstových faktorů či vlivem na α -1D receptor sympatiku.

Volba terapie je plně v rukou indikujícího urologa, stejně jako odpovědnost za případné komplikace zavedené léčby.

Literatura

1. Djavan B, Marberger M. A meta-analysis on the efficacy and tolerability of alpha-1-adrenoceptor antagonists in patient with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction, Eur Urol 1999; 36 (1): 1–13.
2. Dunn CJ, Matheson A et al. Tamsulosin: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the management of lower urinary tract symptoms. Drugs Aging 2002; 19 (2): 135–161.
3. Hieble JP, Ruffolo RR. Alpha 1-adrenoceptors: pharmacological subclassification and therapeutic applications. Proc West Pharmacol Soc 1994; 37: 163–167.
4. Mansoor GA, Tendler BE. Stroke associated with alpha blocker therapy for benign prostatic hypertrophy. J Natl Med Assoc 2002; 94 (1): 1–4.
5. Martell M, Luque M. Doxazosin added to single-drug therapy in hypertensive patients with benign prostatic hypertrophy, J Clin Hypertens 2001; 3 (4): 218–223.
6. Michel MC, Mehlburger L, et al. „Tamsulosin treatment of 19 365 patients with lower urinary symptoms: does comorbidity alter tolerability?“ Published erratum appears in J Urol 1998; 160 (6, Pt 1): 2164, J Urol 1998; 160 (3 Pt 1): 784–791.

7. Veselský Z, Macek P, Višňovský P. Ovlivnění krevního tlaku u nemocných s BHP na terapii doxazosinem. Česká urologie, 2000; 4 (3): 15.
8. Veselský Z. Selektivita blokátorů alfa-adrenergních receptorů v urologii, Remedia – Forum medicinae 2001; 4 (3): 67–68.
9. Višňovský P, Veselský Z. Farmakologické aspekty konzervativní léčby benigní hypertrofie prostaty, Prakt Lék 1998; 78 (8): 426–430.
10. Višňovský P, Veselský Z. Přehľad léčiv používaných při terapii benigniej hypertrofie prostaty, Slov Lék 1998; 78 (9): 29–32.
11. Wilde MI, McTavish D. Tamsulosin. A review of its pharmacological properties and therapeutics potential in the management of symptomatic benign prostatic hyperplasia, Drugs 1996; 52 (6): 883–898.
12. Williams TJ, et al. In vitro alpha-1 adrenoceptor pharmacology of Ro 70-0004 and RS-100329, novel alpha-1A-adrenoceptors selective antagonists, Br J Pharmacol 1999; 127 (1): 252–258.