

BENIGNÍ HYPERPLAZIE PROSTATY A HYPERTENZE

MUDr. Zbyněk Veselský¹, prof. MUDr. Petr Višňovský, CSc.², MUDr. Petr Macek¹,
MUDr. Božena Jurašková, Ph.D.³, MUDr. Miroslav Förstl⁴

¹Urologická klinika FN a LF UK Hradec Králové

²Katedra farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta UK Hradec Králové

³Gerontologická a metabolická klinika FN a LF UK Hradec Králové

⁴Ústav klinické mikrobiologie FN a LF UK Hradec Králové

Benigní hyperplazie prostaty (BHP) se často vyskytuje společně s hypertenzí (HTN). Odhadem 40 % mužů se symptomy dolních močových cest na podkladě BHP trpí souběžně některou formou HTN. Dosud není zcela jasné, zda se jedná o náhodnou komorbiditu danou incidencí BHP a HTN u mužů starších 60 let nebo zda existují společné etiopatogenetické pochody, a zda zásah do jednoho z uvedených onemocnění vede k pozitivnímu ovlivnění druhé choroby.

U obou chorob je přítomná vysoká aktivita na alfa-1 adrenergických receptorech (alfa-1 AR), které vedou k vysoké periferní vazokonstrikci (u hypertoniků) a vysoké stimulaci alfa-1 AR v oblasti hrdla močového měchýře, prostaty a uretry (u BHP). U BHP i esenciální HTN není etiologie známá a u obou chorob neumíme zasáhnout kauzálně. Mnoho nemocných mužů žije s dekompenzovanou BHP a neléčenou HTN (odhad hovoří asi o 20 %), vysoké procento mužů podstupuje terapii BHP a HTN, která není v souladu s nejnovějšími poznatky vědy (např. nejméně 35 % hypertoniků z 58 milionů nemocných v USA je nedostatečně sledováno a léčeno).

Farmakologové se rozcházejí v názoru, zda je vhodné léčit obě choroby jedním léčivem, platí-li, že toto léčivo minimálně u jednoho z těchto onemocnění není lékem první ani druhé volby.

Proto zůstává role blokátorů alfa-1 AR vhodných k terapii BHP i HTN stále otevřenou farmakologickou, urologickou a kardiologickou otázkou.

Klíčová slova: benigní hyperplazie prostaty, hypertenze.

BENIGN HYPERPLASIA OF PROSTATE GLAND AND HYPERTENSION

Benign hyperplasia of prostate gland (BHP) occurs frequently in conjunction with hypertension (HTN). By estimation, 40% of men with symptoms from lower urinary tract caused by BHP suffer in parallel from some form of HTN. It is not clear now, whether this finding means a comorbidity by a mere chance by incidence of BHP and HTN in men of 60 years and older, or if there are some common etiopathogenetic processes and whether an impact into a one of mentioned disorders can influence the course of other one.

In both of diseases, there is a high activity of alfa-1 adrenergic receptors (alfa-1 AR) described, which leads to elevated peripheral vasoconstriction (in patients with hypertension) and to excessive stimulation of alfa-1 AR in region of cervix of urinary bladder, prostate and urethra (in BHP). The etiology of both BHP and essential hypertension is unknown, and therefore we are not able to treat causally and cure them.

Many men live with the decompensation of BHP and untreated HTN (by estimation 20%), a high percentage of men undergo therapy of BHP and HTN, which is not in concordance with the current scientific knowledge (for example at least 35% of hypertensive men from 58 million patients in the USA are not being followed up and treated sufficiently).

Pharmacologists disagree whether to treat both diseases by one sort of a drug provided, that this drug is not the first or second choice of treatment at least in one of the diseases. Therefore the role of alfa-1AR blockers suitable for therapy of BHP and HTN remain opened question for pharmacologists, urologists and cardiologists.

Key words: benign prostatic hyperplasia, hypertension.

Benigní hyperplazie prostaty

Benigní hyperplazie prostaty (BHP, LUTS/BHP) je nejčastější benigní onemocnění mužů, které ve své histologické formě postihne každého muže s funkčními varlaty a věkem nad 70 let. Vlastní etiologie tohoto onemocnění není známa. Předpokládá se, že BHP vznikne kombinací hormonálních vlivů, aktivity kmenových buněk prostaty, neinhibovanou reakcí růstových faktorů a patologií apoptózy (6, 19).

Vlastní histologický výskyt pravděpodobně mnoho neznámá, ale neznáme dosud všechny pochody, které vedou ke vzniku adenokarcinomu prostaty (CaP). Je však nepochybné, že část buněčných pochodů je pro BHP a CaP společných. Po 40. roce věku dochází u mužů k prvním

obtížím s močením – hovoříme o symptomech dolních močových cest (Lower Urinary Tract Symptoms – LUTS). LUTS nemusí být nutně spojeny s výskytem BHP (ojedinělými symptomy trpí až 40 % mužů, ale kompenzovanou obstrukci je možné prokázat asi u 17 %). Procento LUTS/BHP roste s věkem a současně klesá procento kompenzovaných poruch. Muž s dekompenzovanou subvezikální obstrukcí (3. fáze BHP) má omezené farmakologické možnosti léčeni BHP a častěji podstoupí operační zákrok (2, 20).

Hypertenze

Hypertenze je definována jako zvýšení systolického tlaku nad 140 mmHg a diastolického nad 90 mmHg. U esenciální hypertenze není etiologie známa, ale platí,

že čím déle hypertenze trvá, tím častěji nacházíme změny typické pro neesenciální hypertenzi (relativní nadprodukcí katecholaminů, změny na alfa-1 AR, změny v hladině reninu či angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE), poruchy transportu natria v důsledku inhibice Na-K pumpy, deficit vasodilatační látek etc.) (7, 8, 14, 18).

V USA je více než 50 milionů hypertoniků, častější je u mužů Afroameričanů (38 %) než u mužů bělochů (28 %). Téměř v 90 % jde o esenciální hypertenzi, v 5–10 % nacházíme sekundární hypertenzi, pouze v 1–2 % vzniká hypertenze na podkladě potenciálně léčitelných stavů. Změny na arteriích, v hemodynamice, v ACE, hladině katecholaminů etc. jsou velmi komplexní a komplikované. Jednotlivé složky jsou zastoupeny různě. Proto se zaměříme na změny, které jsou vyvolány za účasti sympatiku, neboť jiná než sympatotropní léčiva nejsou společná pro BHP a HTN (nepřímo ještě mepartricin vede ke snížení cholesterolu) (15, 23).

Sympatický nervový systém (systema nervorum sympathicorum)

Z hlediska anatomického uspořádání nezaznamenali morfologové v posledních 50 letech významné korekce. Rozsáhlý rozvoj byl v poznání funkce sympatiku (a parasympatiku) a především jeho vlivu na řadu onemocnění.

Sympatikus byl do roku 1948 považován za funkčně solitární jednotku. Ahlquist prokázal, že je složen z antagonistických receptorů alfa a beta a Langer v roce 1974 prokázal další subtypy – alfa-1, alfa-2, beta-1, beta-2. Alfa-1 receptor je odpovědný za kontrakci hladké svaloviny a řada farmakologů (např. Hieble, Michel) prokázala reakci s prazosinem, že se nejedná o definitivní dělení. Subtypy alfa-1 jsou ve skutečnosti heterogenní skupinou adrenoceptorů složených z podskupin podle umístění v organismu, a tím danou dominancí ke konkrétní hladké svalovině (1A, 1B, 1D) a dle citlivosti k prazosinu (H – „high affinity“ receptory a L – „low affinity“ receptory). Subtypy A, B a D patří do skupiny H. O skupině s rezistencí k prazosinu (L) nevíme dosud bezpečně, zda se jedná o adrenergní receptor, nebo o skupinu receptorů, nebo o některý již definovaný receptor s odlišnou vazebnou konfigurací. Tyto receptory nacházíme i v nervovém systému (11, 19, 21).

Experimenty a následná klinická praxe prokázaly, že stimulace alfa-1A AR vede k významné kontrakci hladké svaloviny hrdla močového měchýře, pouzdra prostaty a uretry, alfa-1B AR vede ke kontrakci svaloviny cév, alfa-1D ke kontrakci (a tím nestabilitě) močového měchýře. Stimulace centrálních AR vede ke stejnému klinickému obrazu jako změna na tkáňovém receptoru. Všechny tkáně obsahují všechny subtypy, avšak v různém procentuálním zastoupení (4, 11).

Inhibitory alfa-1 adrenoceptorů v terapii koincidence BHP a hypertenze

Selektivní (k alfa-1 AR) inhibitory patří vlivem na hladkou svalovinu cév mezi významná hypotenziva. Svým vlivem na oběh, retenci tekutin, posturální hypotenzi etc. jsou tato léčiva řazena až jako léky následné volby, při se-

lhaní blokátorů kalciového kanálu, beta-blokátorů, ACEI a diuretik. Správná indikace je u nemocných s rezistentní hypertenzí v rámci kombinované terapie. Rozsáhlé studie (např. ALLHAT – The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) neprokázaly pozitivní efekt na monoterapii selektivním alfa-1 inhibitory AR u nemocných s hypertenzí a symptomy ischemické choroby srdeční. Inhibitor AR byl vyřazen ze studie ještě v jejím průběhu a do závěrečného hodnocení nebyl zařazen.

Z pohledu terapie hypertenze není tedy inhibitor alfa-adrenoceptorů vhodným lékem první volby v monoterapii (13, 16, 22).

V rámci terapie BHP byl poprvé v klinické praxi koncem 70. let ověřen Cainem (1974) prazosin. Prazosin bylo pro hypotenze jako nežádoucí účinek nutno opustit. Jeho deriváty (doxazosin a terazosin) si však ponechaly vysokou afinitu k cévám i dolním močovým cestám. U normotoničků vedly díky fyziologickým kompenzačním mechanismům a postupné titraci dávky k významně nižšímu výskytu hypotenze než u prazosinu.

Přesto nežádoucí účinky vedly k vývoji zatím posledního chinazolinového preparátu – alfuzosinu. Tento lék je považován za „uroselektivní“ a jeho reakce s AR mesenterických arterií je přibližně o 30 slabší než u doxazosinu a terazosinu (24).

Zmíněné práce Michela (Essen, SRN) přinesly myšlenku „specifity“ inhibitorů alfa-1 AR, přesto se dosud nepodařilo syntetizovat molekulu, která by reagovala pouze s jedním subtypem AR a mohla tak cíleně ovlivnit hladkou svalovinu v léčené lokalitě. Proto hovoříme o „vysoké tkáňové koncentraci“ léčiva.

Uvedená koncepce – subtypy alfa-1 AR platí zatím o jediném léčivu – tamsulosinu. U léčiv s efektem na cévní stěnu (doxazosin, terazosin) nemá smysl tuto typizaci provádět, neboť klinický efekt hovoří jednoznačně, svědčí pro vyrovnaný efekt na všechny „H“ subtypy AR.

U alfuzosinu se tato typizace neprokázala preferencí jednotlivých subtypů. Důvody by byly spekulativní. Je však zřejmé, že tamsulosin není – na rozdíl od svého hlavního konkurenta (alfuzosin je léčivo bez efektu na HTN a s dobrým efektem na dolní močové cesty) – derivátem prazosinu a jeho farmakologickému profilu byla věnována řada experimentálních prací, které vyvracejí, nebo podporují chinazolinu jako výlučné inhibitory AR (3, 12).

Přijmeme-li subtypovou teorii, pak platí, že efektivní a bezpečné léčivo pro symptomy BHP je takové, které má afinitu k alfa 1A + alfa 1D a minimální reakci s alfa 1B + alfa 1 L.

Inhibitory lze tedy dle reakce se subtypy alfa-1 AR rozdělit do následujících skupin:

1. selektivní k alfa-1 AR, dle SPC vhodná léčiva pro terapii hypertenze a BHP (doxazosin, terazosin)
2. selektivní k alfa-1 AR bez efektu na systémový krevní tlak (alfuzosin)
3. selektivní k alfa-1A a alfa-1D AR, indikované k terapii LUTS/BHP (tamsulosin).

Je inhibitor alfa-1 AR efektivním léčivem v monoterapii hypertenze a BHP?

V účinnosti na symptomy dolních močových cest na podkladě BHP není efektivnější terapie, než inhibitory alfa-1 adrenoceptorů. Všechny komerčně užívané inhibitory jsou stejně účinné a zásadně se od sebe odlišují množstvím a závažností nežádoucích účinků (5, 20). Právě forenzní riziko vede k tomu, že by se urolog měl věnovat terapii LUTS/BHP a nezasahovat do terapie hypertenze (10).

U hypertonika není inhibitor alfa-1 adrenoceptorů terapií první volby a pokud v důsledku terapie BHP je nutno vysadit dosavadní lege artis indikovanou léčbu (diuretikum, beta-blokátor, ACEI, kalciový blokátor),

můžeme nemocného zařadit do skupiny nemocných, kteří nemají hypertenzi léčenou dle doporučení odborných společností. Taková léčba nemusí být pro něj přínosná.

Závěr

Nesprávně léčená hypertenze je zřejmě jedním ze zásadních důvodů, proč se muži dožívají cca o 5 let méně než ženy (9). Přesto, že doxazosin přišel s formou GITS, u které není nutná titrace dávky (Cardura XL®), jde stále o léčivo s vysokým efektem na systémový krevní tlak (17). Nemocní nad 65 let nemají bezpečnější možnost léčby LUTS/BHP než inhibitory alfa-1A/alfa-1D – léčiva bez efektu na systémový krevní tlak (1).

Literatura

1. Coffey DS. Key Message and Questions. *Drugs of Today*, 37 (Suppl D), 2001, 51–54.
2. Debruyne FM, Van der Poel HG. Clinical Experience in Europe with Uroselective Alpha – 1 – Antagonists. *Eur Urol*, 36 (Suppl 1), 1999: 54–58.
3. de Mey C. Cardiovascular Effects of Alpha – Blockers Used for the Treatment of Symptomatic BPH : Impact on Safety and Well-Being. *Eur Urol*, 34 (Suppl 2), 1998: 18–28.
4. Elbadawi A. Morphology of Aging and Dysfunctional Bladder. *Drugs of Today*, 37 (Suppl D), 2001: 27–31.
5. Djavan B, Marberger M. A Meta-Analysis on the Efficacy and Tolerability of Alpha – 1 – Adrenoreceptor Antagonists in Patients with Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Obstruction. *Eur Urol*, 36(1), 1999: 1–13.
6. Djavan B, Remzi M, Erne B, Marberger M. The Pathophysiology of Benign Prostatic Hyperplasia. *Drugs of Today (Barc)*, 2002; 38 (12): 867.
7. Gopalan PD, Burrovs RC. Critical Care of the Vascular Surgery Patient. *Crit Care Clin*, 2003; 19(1): 109–125.
8. Holtwick R, Van Eickels M, Skryabin BV, et al. Pressure – Independent Cardiac Hypertrophy in Mice with Cardiomyocyterestricted Inactivation of the Atrial Natriuretic Peptide Receptor Guanylyl Cyclase – A. *J Clin Invest*, 2003; 111 (9): 1399–1407.
9. Kirby RS, Kirby MG, Farah RN. *Men's Health*, Isis Medical Media, London, 1999: 253 s.
10. Mansoor GA, Tendler BE. Stroke Associated with Alpha Blocker Therapy for Benign Prostatic Hypertrophy. *J Natal Med Assoc*, 2002; 94 (1): 1–4.
11. Michel MC. Physiology and Pathophysiology of Lower Urinary Tract Symptoms. *Drugs of Today*, 2001; 37 (Suppl D): 7–11.
12. O'Leary MP. Tamsulosin: Current Clinical Experience. *Urology*, 2001; 58 (6 Suppl 1): 42–48.

13. Salam AM. What are the Best First - Line Antihypertensives: Answers and More Questions from the ALLHAT Study. *Expert Opin Investig Drugs*, 2003; 12 (5): 879-885.
14. 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.
15. Souverein PC, Erkens JA, de la Rosette JJ, Leufkens HG, Herings RM. Drug Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia and Hospital Admission for BPH - Related Surgery. *Eur Urol*, 2003; 43 (5): 528-534.
16. Souverein PC, Herings RM, Man in't Veld AJ, de la Rosette JJ, 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.
17. SPC Cardura ® XL 4 mg, Pfizer, USA.
18. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, Sixteen Edition, Merck and Co., New Jersey, 1996: 2 798 s.
19. Veselský Z. Selektivita blokátorů alfa - adrenergických receptorů v urologii. *Remedia - forum medicinae*, 2001; 4: 67-68.
20. Veselský Z, Macek P. Benigní hyperplazie prostaty - etiologie a farmakoterapie. *Lékařské listy*, 2002; 22: 28-30.
21. Veselský Z, Macek P, Prošvic P, Višňovský P, Förstl M. Význam subtypů alfa 1A - adrenoceptorů v terapii symptomů dolních močových cest (LUTS) a benigní hyperplazie prostaty. *Urologie pro praxi*, 2002; 3: 116-118.
22. Vidt DG. The ALLHAT Trial. Diuretics are Still the Preferred Initial Drugs for High Blood Pressure. *Cleve Clin J Med*, 2003; 70 (3): 263-269.
23. Višňovský P, Veselský Z. Farmakologické aspekty konzervativní léčby benigní hyperplazie prostaty. *Prakt Lék*, 1998; 78 (8): 426-430.
24. Wilt TJ, Howe RW, Rutks IR, MacDonald R. Terazosin for Benign Prostatic Hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002; (4): CD003851.