

¹Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Katedra i Klinika Urologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

³I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁴Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii GUMed, Regionalne Centrum Nadciśnienia Tętniczego

⁵Klinika Urologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁶Katedra i Klinika Urologii Collegium Medicum w Bydgoszczy

Leczenie nadciśnienia tętniczego u pacjenta z towarzyszącym łagodnym rozrostem stercza. Punkt widzenia hipertensjologa i urologa

Streszczenie

U mężczyzn w podeszłym wieku nadciśnienie tętnicze często współistnieje z rozrostem gruczołu krokowego. Grupą leków wykorzystywaną w leczeniu obu tych chorób są α_1 -adrenolityki. W związku z tym przez wiele lat, zgodnie z zasadami indywidualizacji terapii hipotensyjnej, α_1 -adrenolityki uznawano za leki z wyboru w przypadku współistniejącego rozrostu stercza. Sytuację zmieniło ukazanie się wyników badania ALLHAT, w którym wykazano, że ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych, a szczególnie nowych przypadków niewydolności serca, u pacjentów leczonych α_1 -adrenolitykiem jest istotnie większe niż w przypadku leczenia diuretykiem tiazydowym. Od tego czasu α_1 -adrenolityki nie są rekomendowane jako leki I rzutu również u pacjentów z towarzyszącym łagodnym rozrostem stercza, natomiast stanowią możliwy element terapii skojarzonej w III i IV rzucie.

Istnieją trzy podtypy receptorów α_1 : A i D, zlokalizowane głównie w dolnych drogach moczowych i gruczole krokowym oraz receptory B, umiejscowione preferencyjnie w mięśniówce tętnic. Blokada receptorów α_{1A} i α_{1D} umożliwia poprawę zespołu dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) związanych z łagodnym rozrostem stercza, nato-

miast blokada receptorów α_{1B} jest odpowiedzialna za efekt hipotensyjny, ale także za typowe objawy niepożądane α_1 -adrenolityków (hipotonia ortostatyczna, omdlenia związane z efektem pierwszej dawki).

Leki α_1 -adrenolityczne dzieli się na nieuroselektywne (np. doksazosyna), czyli blokujące receptory α_{1A} i α_{1B} oraz uroselektywne (tamsulosyna), czyli blokujące preferencyjnie receptory α_{1A} w sterczu. Jedynie α_1 -adrenolityki nieuroselektywne posiadają istotne działanie hipotensyjne, ale częściej wywołują działania niepożądane ze strony układu krążenia. Stosowane obecnie α_1 -adrenolityki posiadają preparaty o przedłużonym uwalnianiu, które stwarzają znacznie mniejsze ryzyko hipotonii ortostatycznej i powinny być preferowane.

Leczenie nadciśnienia tętniczego i łagodnego rozrostu stercza powinno być prowadzone niezależnie przez hipertensjologa i urologa. Decyzja o wyborze leków hipotensyjnych leży w rękach hipertensjologa, który powinien kierować się ogólnymi zasadami terapii nadciśnienia u osób w podeszłym wieku. Decyzja o zastosowaniu α_1 -adrenolityka ze względu na objawy rozrostu stercza powinna należeć do urologa, z uwzględnieniem optymalnie bezpiecznego preparatu uroselektywnego, na przykład tamsulosyny, niezależnie od obecności nadciśnienia tętniczego. W przypadku konieczności intensyfikacji leczenia hipotensyjnego, hipertensjolog może podjąć, w porozumieniu z urologiem, decyzję o dołączeniu w III rzucie lub zamianie α_1 -adrenolityka uroselektywnego na nieuroselektywny, na przykład doksazosynę, o działaniu hipotensyjnym.

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, łagodny przerost gruczołu krokowego, leki α_1 -adrenolityczne

Nadciśnienie Tętnicze 2009, tom 13, nr 5, strony 341–348.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Andrzej Tykarski
Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Długa 1, 61-848 Poznań
e-mail: tykarski@o2.pl

 Copyright © 2009 Via Medica, ISSN 1428-5851

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i łagodnym rozrostem stercza — skala problemu

Nadciśnienie tętnicze jest najbardziej rozpowszechnioną chorobą układu sercowo-naczyniowego. Do największych programów epidemiologicznych ostatnich lat oceniających rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego w Polsce należą badania NATPOL PLUS (*Nadciśnienie tętnicze w Polsce plus zaburzenia lipidowe i cukrzyca*) z 2002 roku oraz WOBASZ (*Wieloośrodkowe Ogólnopolskie Badanie Stanu Zdrowia Ludności*) przeprowadzone w latach 2002–2005 (tab. I) [1, 2]. Wynika z nich, że nadciśnienie tętnicze dotyczy około 1/3 populacji dorosłych i wzrasta wraz z wiekiem. W interesującej nas grupie z pewnym uproszczeniem można oszacować, że 1/2 mężczyzn po 50. rż. ma nadciśnienie, a odsetek ten wzrasta do 2/3 po 65. rż.

Występowanie łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH, *benign prostatic hyperplasia*) również wzrasta wraz z wiekiem. Szacuje się, że około 50% mężczyzn po 50. rż., 60% po 60. rż. i 80% po 70. rż. wykazuje histologiczne cechy rozrostu stercza, natomiast objawy kliniczne występują u 30% mężczyzn po 65. rż. [3].

Pomijając ewentualny związek patogenetyczny pomiędzy tymi dwoma chorobami, nadciśnienie tętnicze często współistnieje z przerostem gruczołu krokowego. Można przyjąć, że około 30% osób w podeszłym wieku cierpi jednocześnie na obie choroby. Co więcej, objawy zespołu dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS, *lower urinary tract symptoms*) charakterystyczne dla łagodnego przerostu stercza (tab. II) mogą się przyczyniać do nasilenia nadciśnienia tętniczego przez zwiększenie aktywności adrenergicznej [4] oraz nasilenia objawów jego powikłań wieńcowych [5]. Zauważono również, że u mężczyzn z chorobą niedokrwinną serca dwukrotnie częściej występują LUTS i BPH, co sugeruje tło naczyniowe tej choroby [6].

Tabela I. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego w Polsce w badaniach NATPOL PLUS i WOBASZ

	Liczba i wiek badanych	Częstość nadciśnienia tętniczego		
		Ogółem	Mężczyźni	Kobiety
NATPOL PLUS	3051 osób 18–94 rż.	29%	28,5%	29%
WOBASZ	13 545 osób 20–74 rż.	36%	42,1%	32,9%

Tabela II. Objawy zespołu dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS)

Objawy związane z fazą napelniania pęcherza

- poliuria
- nykturia z zaburzeniami snu
- parcie naglące
- nietrzymanie moczu

Objawy związane z fazą opróżniania pęcherza

- przewlekłe parcie
- utrudnione rozpoczęcie mikcji
- oddawanie moczu kroplami
- pogorszenie przepływu moczu (Q_{maks})
- przedłużenie oddawania moczu
- zaleganie moczu

Cele i zasady leczenia nadciśnienia tętniczego w kontekście przerostu prostaty

Według wytycznych opublikowanych w 2007 roku przez *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology* (ESH/ESC) oraz w 2008 roku przez Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) celem leczenia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym jest zmniejszenie śmiertelności i ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych przez obniżenie ciśnienia tętniczego do wartości uznanych za prawidłowe oraz przez leczenie pozahipotensyjne [7, 8]. Tym mianem określa się te elementy leczenia farmakologicznego, które nie wiążą się bezpośrednio z obniżaniem ciśnienia tętniczego ani z chorobami towarzyszącymi nadciśnieniu, a celem ich stosowania jest dodatkowe obniżenie ryzyka zgonu i incydentów sercowo-naczyniowych (kwas acetylosalicylowy i/lub statyny w wybranych grupach chorych).

Zgodnie z zasadami *evidence based medicine* do leków hipotensyjnych I rzutu zalicza się leki 5 grup, co do których w dużych badaniach klinicznych wykazano nie tylko skuteczność obniżania ciśnienia tętniczego, ale również korzystny wpływ na ryzyko zgonu i incydentów sercowo-naczyniowych:

1. diuretyki tiazydowe;
2. β -adrenolityki;
3. antagoniści wapnia;
4. inhibitory konwertazy angiotensyny;
5. antagoniści receptora AT_1 angiotensyny II.

Warto zauważyć, że już od ukazania się wytycznych ESH/ESC z 2003 roku nie ma wśród nich szóstej grupy leków hipotensyjnych, α -adrenolityków, które stosowane są również w celu zmniejszenia objawów LUTS i poprawy przepływu moczu [9].

Jednocześnie wytyczne ESH/ESC 2007 dopuszczają tak zwaną zasadę indywidualizacji terapii hi-

potensyjnej, czyli kierowanie się przy wyborze leków hipotensyjnych między innymi obecnością chorób towarzyszących, w przypadku gdy niektóre leki działają korzystnie na te choroby dodatkowe. Wśród sytuacji klinicznych, w których korzystniejsze jest zastosowanie określonej klasy leków w porównaniu z innymi, w wytycznych ESH/ESC 2007 nie wymienia się jednak α -adrenolityków jako grupy preferowanej w przypadku BPH. Jest to istotna zmiana w porównaniu z wytycznymi ESH/ESC 2003. Eksperci uznali zapewne, że warunkiem podstawowym zastosowania leku hipotensyjnego w I rzucie są dowody na korzyści w zakresie redukcji ryzyka zgonu i incydentów sercowo-naczyniowych, a takich nie ma w odniesieniu do α -adrenolityków. Ten cel leczenia jest istotniejszy niż samo obniżenie ciśnienia tętniczego, nawet w połączeniu z dodatkowymi korzyściami wynikającymi z poprawy objawów LUTS pod wpływem α -adrenolityka.

A zatem leki z grupy α -adrenolityków nie powinny być stosowane w monoterapii hipotensyjnej nawet u pacjentów z towarzyszącym BPH.

Alfa₁-adrenolityki w leczeniu nadciśnienia tętniczego

Pierwszy α_1 -adrenolityk, prazosyna, został wprowadzony do leczenia nadciśnienia tętniczego na początku lat 70. ubiegłego wieku. Mechanizm działania hipotensyjnego leków tej grupy polega na wybiórczym blokowaniu postsynaptycznych receptorów α_1 -adrenergicznych w ścianie naczyń, przede wszystkim tętniczych. W konsekwencji dochodzi do zmniejszenia całkowitego oporu obwodowego i spadku ciśnienia tętniczego. Pojawienie się kolejnych preparatów α_1 -adrenolityków, doksazosyny i terazosyny, o dłuższym czasie działania pozwalającym na dawkowanie raz na dobę, których dobra skuteczność hipotensyjna (TOMHS, *Treatment Of Mild Hypertension Study*) i korzystny profil metaboliczny, charakteryzujący się umiarkowanym zmniejszeniem stężenia cholesterolu, jego aterogennej frakcji LDL oraz triglicerydów, zwiększeniem cholesterolu frakcji HDL, a także poprawą insulinowrażliwości (HALT, *Hypertension And Lipid Trial*), się potwierdziły, sprawiło, że leki tej grupy szybko zdobyły popularność w leczeniu nadciśnienia [10, 11]. Jednocześnie wykorzystywano dodatkowy mechanizm działania α_1 -adrenolityków u mężczyzn, polegający na blokowaniu receptorów α_1 w zrębie gruczołu krokowego oraz mięśniówce szyi pęcherza moczowego i sterczowego odcinka cewki moczowej, a w konsekwencji na zmniejszaniu nasilenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych i poprawie przepływu moczu. W wy-

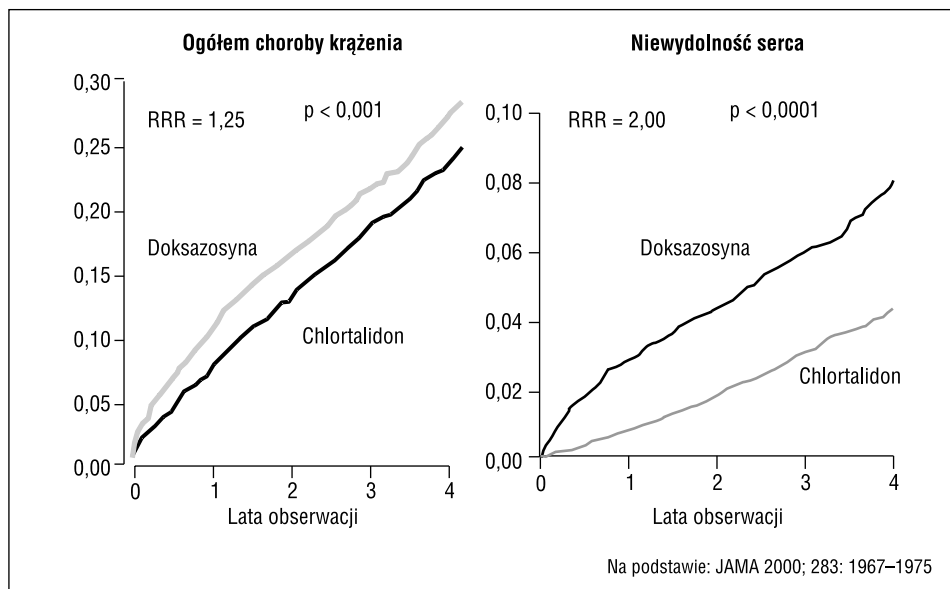
tycznych leczenia nadciśnienia tętniczego *World Health Organization* (WHO) i *International Society of Hypertension* (ISH) z 1993 i 1999 roku α_1 -adrenolityki stanowiły już jedną z 6 grup pierwszorazowych, ze szczególnymi wskazaniami u pacjentów z towarzyszącą hiperlipidemią, otyłością i oczywiście BPH [12, 13].

Pozycję leków α_1 -adrenolitycznych zachwiały wyniki dużego amerykańskiego badania *Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) z 2000 roku, w którym pacjenci leczeni doksazosyną już w pierwszym roku obserwacji wykazywali, w porównaniu z diuretykiem tiazydowym — chlortalidonem, wyższą o 25% częstość występowania jednego z ważniejszych, drugorzędowych czynników końcowych — łącznej liczby przypadków chorób krążenia, głównie z powodu większej liczby osób z nowo zdiagnozowaną zastoinową niewydolnością serca (ryc. 1) [14]. Ramię z doksazosyną zostało przedwcześnie zakończone. Od tego czasu we wszystkich istotnych wytycznych leczenia nadciśnienia tętniczego (ESH/ESC 2003, JNC-7, PTNT 2003) leki α_1 -adrenolityczne utraciły pozycję leków I rzutu, choć nadal sugerowano ich stosowanie w sytuacjach szczególnych — u pacjentów z hiperlipidemią lub BPH [15].

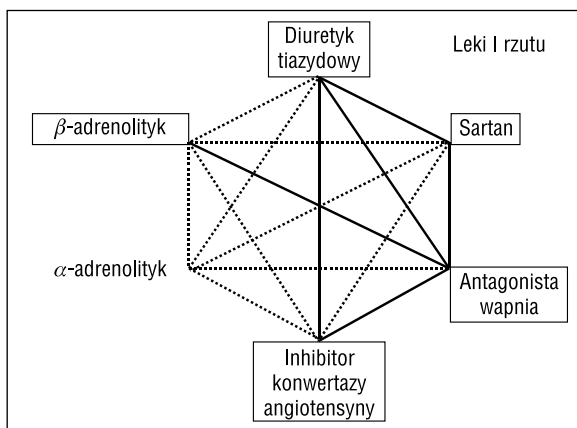
W aktualnych wytycznych ESH/ESC 2007 i PTNT 2008 leki α_1 -adrenolityczne nie tylko nie są lekami I rzutu, ale również nie należą do żadnego z preferowanych połączeń dwulekowych (ryc. 2), a także nie są już wymieniane w tabeli stanów przemawiających za stosowaniem określonych klas leków hipotensyjnych. Można przyjąć, że α_1 -adrenolityki nie są rekomendowane jako leki I rzutu również u pacjentów z towarzyszącym łagodnym rozrostem stercza. Jedyna wzmianka o tej grupie leków w wytycznych ESH/ESC 2007 została zacytowana *in extenso*:

„Ponieważ jedyna próba kliniczna, w której oceniano α_1 -adrenolityk (grupa leczona doksazosyną w badaniu ALLHAT), została przerwana, zanim można było uzyskać kluczowe dane, wciąż nie wiadomo, czy stosowanie α_1 -adrenolityków jako leczenia hipotensyjnego przynosi więcej korzyści czy szkód. Dotyczy to również leków o działaniu ośrodkowym i antagonistów aldosteronu. Wszystkie te leki były jednak często stosowane jako dodatkowa terapia w próbach klinicznych, w których udokumentowano ochronny wpływ leczenia hipotensyjnego na układ sercowo-naczyniowy, a więc mogą być wykorzystywane w leczeniu skojarzonym. Szczególnym wskazaniem do stosowania α_1 -adrenolityków jest łagodny przerost gruczołu krokowego”.

Wydaje się, że pozycję α_1 -adrenolityków w terapii hipotensyjnej najlepiej określiło badanie *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial* (ASCOT), w któ-



Rycina 1. Badanie ALLHAT — wzrost ryzyka niewydolności serca po doksazosynie v. chlortalidonie. RRR (*relative risk reduction*) — redukcja ryzyka względnego



Rycina 2. Kojarzenie leków hipotensyjnych według wytycznych (ESH/ESC 2007)

rym doksazosyna była lekiem III rzutu w obu testowanych ramionach i jej zastosowanie wiązało się z dodatkowym efektem hipotensyjnym (średnie obniżenie ciśnienie skurczowego/rozkurczowego o 11,7/6,9 mm Hg) [16].

Alfa-adrenolityki — zróżnicowana grupa leków

Zmienne podejście do leków α_1 -adrenolitycznych w terapii nadciśnienia tętniczego wiąże się również ze stałym rozwojem tej grupy środków farmakologicznych. Pierwsze preparaty, fentolamina i fenoksybenzamina, blokowały zarówno postsynaptyczne receptory α_1 , jak i presynaptyczne ośrodkowe recep-

tory α_2 . Ze względu na nasilone objawy niepożądane nie były one stosowane w długotrwałym leczeniu nadciśnienia tętniczego, a jedynie w terapii przełomów nadciśnieniowych związanych z guzem chromochłonnym. Nie były również stosowane w leczeniu BPH. Pierwszy antagonisty receptorów α_1 , prazosyna, był lekiem krótkodziałającym i również nie był rekomendowany do leczenia objawów LUTS.

Kolejne leki z tej grupy, doksazosyna i terazosyna, wykazywały dłuższy czas działania hipotensyjnego, a jednocześnie powodowały poprawę objawów związanych z przerostem gruczołu krokowego i zwiększały przepływ moczu. Stąd obowiązujące przez wiele lat podwójne wskazanie (nadciśnienie + łagodny przerost prostaty, BPH) do stosowania tych leków u mężczyzn w starszym wieku. Konsekwencją dobrego efektu hipotensyjnego związanego w obwodowym blokowaniu receptorów α_1 i rozszerzeniem naczyń są jednak stosunkowo częste działania niepożądane związane ze stosowaniem tych preparatów. Należą do nich: hipotonia ortostyczna z efektem pierwszej dawki, zawroty głowy, astenia, bóle głowy i tachykardia z kołataniami serca.

Dalszy rozwój tej grupy leków związany jest z odkryciem podtypów receptorów α_1 . Wyróżnia się trzy podtypy: receptory α_{1A} , zlokalizowane głównie w zrębie gruczołu krokowego, mniej liczne receptory α_{1D} , zlokalizowane w mięśniówce szyi pęcherza moczowego i sterczowym odcinku cewki moczowej oraz receptory α_{1B} umiejscowione w wielu narządach, ale co istotne, licznie reprezentowane w mięśniówce tętnic, a niemal nieobecne w prostatie (tab. III). W hiperplastycznej tkance stercza przewaga re-

Tabela III. Podtypy receptorów α układu adrenergicznego

<p>Receptory α_1 — postsynaptyczne (obwodowe)</p> <ul style="list-style-type: none"> • podtyp α_{1A} — dominuje w zrębie gruczołu krokowego • podtyp α_{1B} — dominuje w mięśniówce szyi pęcherza i górnym odcinku cewki moczowej • podtyp α_{1D} — dominuje w naczyniach tętniczych, nerkach, śledzionie i płucach <p>Receptory α_2 — presynaptyczne (ośrodkowe)</p>
--

Tabela IV. Leki α_1 -adrenolityczne

<p>$\alpha_{1,2}$-adrenolityki (stosowane jedynie w leczeniu nadciśnienia w przebiegu guza chromochłonnego)</p> <ul style="list-style-type: none"> • fentolamina • fenoksybenzamina <p>α_1-adrenolityki nieuroselektywne</p> <ul style="list-style-type: none"> • prazosyna (niestosowana w leczeniu LUTS) • doksazosyna • terazosyna • alfuzosyna (klinicznie uroselektywna) <p>α_1-adrenolityki uroselektywne</p> <ul style="list-style-type: none"> • tamsulosyna (farmakologicznie uroselektywna)

ceptorów α_{1A} jest jeszcze większa niż w przypadku zdrowej prostaty. Blokada receptorów α_{1B} jest odpowiedzialna za efekt hipotensyjny, ale także za typowe objawy niepożądane α_1 -adrenolityków, natomiast blokada receptorów α_{1A} umożliwia poprawę objawów LUTS związanych z łagodnym rozrostem stercza.

Na podstawie wpływu na opisane podtypy receptora, leki α_1 -adrenolityczne dzieli się na nieuroselektywne (np. doksazosyna, terazosyna i alfuzosyna), czyli blokujące receptory α_{1A} i α_{1B} , oraz uroselektywne (tamsulosyna), czyli blokujące preferencyjnie receptory α_{1A} w sterczu (tab. IV). Pojęcie „uroselektywności” jest stosunkowo nowe, wywodzi się z nauk farmakologicznych i eksperymentalnych, zyskuje sobie jednak coraz szersze uznanie wśród farmakologów klinicznych, jest też używane w piśmiennictwie urologicznym. Alfuzosyna, mimo że nie jest α_1 -adrenolitykiem uroselektywnym, wykazuje znacznie większe powinowactwo do tkanek prostaty niż układu naczyniowego i uznawana jest za lek klinicznie uroselektywny [17]. Badania porównawcze oraz metaanalizy wykazują, że skuteczność kliniczna poprawy objawów LUTS i maksymalnego przepływu moczu jest porównywalna dla wszystkich czterech α_1 -adrenolityków [18]. Istotne działanie hipotensyjne mają zaś tylko α_1 -adrenolityki nieuroselektywne, doksazosyna i terazosyna. Jednocześnie doksazosyna i terazosyna częściej niż alfuzosyna i tamsulosyna wywołują działania niepożądane ze strony układu krążenia i wymagają stopniowego zwiększania dawki ze

względu na możliwość hipotonii czy omdlenia związanego z efektem pierwszej dawki [19, 20]. Przyczyny działań niepożądanych ze strony nieuroselektywnych α_1 -adrenolityków są związane nie tylko z nadmiernym efektem hipotensyjnym, ale także z blokadą receptorów α w innych tkankach, w tym w ośrodkowym układzie nerwowym [21]. Z kolei bezpośrednie badania porównawcze alfuzosyny i tamsulosyny (ALFOTAM) wykazują mniejszą częstość działań niepożądanych ze strony układu naczyniowego w przypadku receptorowo uroselektywnej tamsulosyny [22]. W podwójnie ślepych, kontrolowanym badaniu dotyczącym tamsulosyny w dawce 0,2 mg i 0,4 mg ryzyko istotnej klinicznie hipotonii ortostatycznej wynosiło odpowiednio 0,2 i 0,4% [20]. Stosowane obecnie ze wskazań urologicznych α_1 -adrenolityki, doksazosyna, alfuzosyna i tamsulosyna posiadają preparaty o przedłużonym uwalnianiu, które zmniejszają ryzyko hipotonii ortostatycznej, jednak nawet w tej postaci doksazosyna XL jest preparatem wywierającym znaczny efekt hipotensyjny, a stosowanie tamsulosyny OCAS nie prowadzi do istotnego spadku ciśnienia tętniczego i ryzyka hipotonii [23].

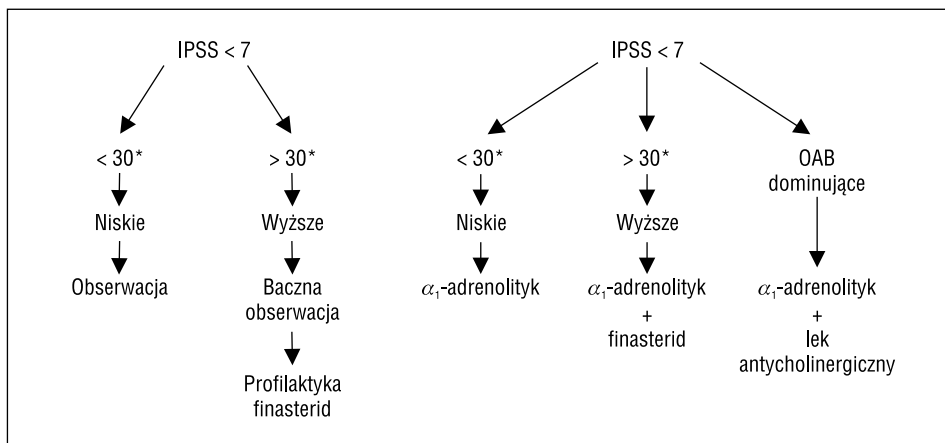
Mamy zatem możliwość wyboru między wieloma preparatami z grupy α_1 -adrenolityków (tab. IV) w zależności od wskazań związanych z terapią LUTS i rozrostu stercza oraz w zależności od dotychczasowych efektów leczenia hipotensyjnego.

Dlaczego hipertensjolog nie powinien „przy okazji” leczyć łagodnego rozrostu stercza?

Dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych charakterystyczne dla BPH i potocznie utożsamiane z tym schorzeniem mogą mieć różne przyczyny (tab. V), których diagnostyka i rozpoznanie pozostaje domeną urologów.

Tabela V. Przyczyny LUTS

<p>Przyczyny LUTS związanych z fazą napelniania pęcherza</p> <ul style="list-style-type: none"> — nadreaktywność wypieracza — nadwrażliwość czuciowa pęcherza — poliuria z przyczyn pozaurologicznych — osłabienie zwieracza (nietryzymanie moczu) — nykturia z przyczyn pozaurologicznych — podrażnienie wypieracza — rozrost gruczołu krokowego <p>Przyczyny LUTS związanych z fazą opróżniania pęcherza</p> <ul style="list-style-type: none"> — niedoczynność wypieracza — przeszkoda podpęcherzowa — rozrost gruczołu krokowego — inne (np. zwężenie cewki moczowej)
--



Rycina 3. Schemat farmakoterapii przerostu prostaty według Roehrborna (2008)

Farmakoterapia BPH również jest zróżnicowana w zależności od nasilenia objawów, stopnia powiększenia gruczołu krokowego i ewentualnej obecności dodatkowych dolegliwości związanych z nadreaktywnością pęcherza lub współistniejących zaburzeń erekcji. Schemat takiego postępowania farmakologicznego zaproponowany przez Roehrborna przedstawiono na rycinie 3 [24]. Chociaż leki α_1 -adrenolityczne są podstawą takiej farmakoterapii, nie jest to jedyna opcja, a często urolog decyduje się na leczenie skojarzone. Możliwość oceny efektów leczenia jest z oczywistych względów mniejsza w przypadku kontynuowania terapii przez lekarza pierwszego kontaktu czy hipertensjologa.

Jednym z objawów towarzyszących rozrostowi stercza są zaburzenia erekcji. Coraz bardziej rozpowszechnione w leczeniu tych zaburzeń są inhibitory fosfodiesterazy typu 5. Ich łączne stosowanie z lekami wazodylacyjnymi obciążone jest u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca ryzykiem zaostrzenia objawów tej choroby, a nawet wystąpienia ostrego incydentu wieńcowego [25]. Do tej pory sildenafil i inne leki z tej grupy są przeciwwskazane u pacjentów stosujących azotany, jednak ich stosowanie u pacjentów leczonych α_1 -adrenolitykami obciążone jest również ryzykiem nadmiernego efektu wazodylacyjnego. Z drugiej strony, racjonalne stosowanie inhibitorów fosfodiesterazy typu 5, długodziałających, u osób nieprzyjmujących azotanów wywiera efekty naczynioprotekcyjne, poprawia funkcję śródbłonna, może być też zalecane u pacjentów obciążonych kardiologicznie. Znacznie bezpieczniejszy u pacjentów stosujących inhibitory fosfodiesterazy typu 5 jest wybór α_1 -adrenolityka uroselektywnego, tamsulosyny, zwłaszcza o przedłużonym uwalnianiu, niż nieuroselektywnych, doksazosyny i terazosyny, ze względu na

mniejsze ryzyko nadmiernej hipotonii [26]. Fakt zaburzeń erekcji oraz stosowanie, czasami poza zaleceniami lekarskimi, inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 pacjent chętniej ujawnia urologowi ze względu na charakter specjalizacji.

Jak już wspomniano, dawniejsza koncepcja jednoczesnego leczenia nadciśnienia tętniczego i BPH za pomocą α -adrenolityków wywierających jednocześnie efekt hipotensyjny i poprawiający oddawanie moczu i mających w związku z tym wskazania do leczenia obu tych chorób nie jest już utrzymana w nowych wytycznych ESH/ESC 2007 ze względu na wątpliwe korzyści leków tej grupy w zakresie redukcji ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych. Mimo znajomości tych faktów, istnieje naturalna skłonność hipertensjologów do wyboru takich preparatów jak doksazosyna i terazosyna, które oprócz korzystnego wpływu na LUTS wykazują dodatkowy efekt hipotensyjny. Tymczasem wydaje się, że decyzję o zastosowaniu leku α_1 -adrenolitycznego ze wskazań urologicznych i wybór leku należy pozostawić urologowi, z możliwością późniejszej zmiany preparatu w zależności od uzyskanego za pomocą innych leków efektu hipotensyjnego.

Dlaczego urolog nie powinien „przy okazji” leczyć nadciśnienia tętniczego?

Według wytycznych ESH/ESC 2007 i PTNT 2008 roku celem leczenia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym jest zmniejszenie śmiertelności i ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych za pomocą leków, co do których w dużych badaniach klinicznych wykazano nie tylko skuteczność obniżania ciśnienia tętniczego, ale również korzystny wpływ na ryzyko zgonów i incydentów

sercowo-naczyniowych. Ponieważ w odniesieniu do α_1 -adrenolityków nie wykazano takich korzyści, odstępuje się od zasady indywidualizacji terapii hipotensyjnej w przypadku towarzyszącego rozrostu stercza.

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i BPH to na ogół osoby w podeszłym wieku, a często także z obecnymi powikłaniami sercowo-naczyniowymi. Zalecenie przez urologa u takich pacjentów preparatu z grupy α_1 -adrenolityków o dodatkowych właściwościach hipotensyjnych (doksazosyna, terazosyna) może uniemożliwić zastosowanie innych ważnych grup leków, które zmniejszają ryzyko sercowo-naczyniowe i zgodnie z wytycznymi i wynikami dużych badań klinicznych są preferowane w określonych sytuacjach klinicznych. W przypadku pacjentów w podeszłym wieku bez powikłań sercowo-naczyniowych preferuje się rozpoczęcie terapii od diuretyku tiazydowego lub antagonisty wapnia z możliwością dodania leku blokującego układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA), a u pacjentów po 80. rż. od indapamidu z możliwością dodania inhibitora konwertazy angiotensyny [8, 27]. W przypadku pacjentów z powikłaniami sercowo-naczyniowymi lekami z wyboru są β -adrenolityk z inhibitorem konwertazy angiotensyny. Wynika z tego, że potencjalna możliwość zastosowania neuroselektywnego α_1 -adrenolityka o właściwościach hipotensyjnych pojawia się dopiero w III rzucie. Dlatego znacznie bezpieczniejszą opcją dla urologa, który decyduje się na zastosowanie leku z tej grupy ze względu na stwierdzone LUTS i przerost gruczołu krokowego, jest zastosowanie α_1 -adrenolityka uroselektywnego, na przykład tamsulosyny, który „nie przeszkadza” w prowadzeniu optymalnej terapii hipotensyjnej.

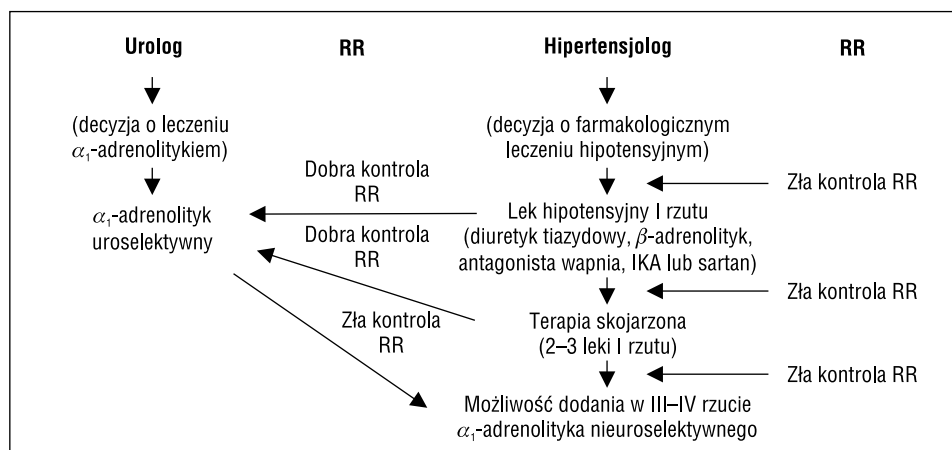
Te same argumenty przemawiają za zastosowaniem przez urologa tamsulosyny w przypadku, gdy trafia do niego pacjent już leczony hipoten-

syjnie z dobrą kontrolą ciśnienia tętniczego. Ewentualne włączenie α_1 -adrenolityka neuroselektywnego może spowodować nadmierny spadek ciśnienia tętniczego.

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i przerostem gruczołu krokowego w podeszłym wieku wymagają szczególnie rozważnego doboru leków, również ze względu na odmienną hemodynamikę układu krążenia. Wskazane jest wykonanie u nich próby ortostatycznej przed rozpoczęciem terapii hipotensyjnej, szczególnie w przypadku towarzyszącej cukrzycy lub obecności w wywiadzie upadków, zasłabnięć lub zawrotów głowy. Ta ocena z oczywistych względów jest domeną hipertensjologa, a nie urologa. Ryzyko hipotonii ortostatycznej jest u tych pacjentów większe, a możliwości kompensacyjne w przypadku nadmiernego obniżenia ciśnienia mniejsze ze względu na upośledzoną wrażliwość baroreceptorów tętnicy szyjnej i mniejszą sprawność krążenia mózgowego. Początkowe dawki leków hipotensyjnych powinny być mniejsze, a późniejsze intensyfikowanie leczenia powolne. Nieprzestrzeganie tych zasad może narazić pacjenta na ryzyko jatrogennych powikłań naczyniowych. Dlatego w przypadku decyzji o włączeniu α_1 -adrenolityka ze wskazań urologicznych wybór przez urologa preparatu uroselektywnego i pozostawienie prowadzenia terapii nadciśnienia tętniczego hipertensjologowi jest najbezpieczniejszą opcją u tej trudnej grupy pacjentów.

Algorytm leczenia hipotensyjnego u pacjenta z łagodnym rozrostem stercza

Powyższe uwagi pozwalają sformułować algorytm postępowania u pacjenta z nadciśnieniem tętniczym i BPH. Decyzja o wyborze leków hipotensyjnych



Rycina 4. Algorytm leczenia nadciśnienia tętniczego u pacjenta z przerostem prostaty. RR — ciśnienie tętnicze; IKA — inhibitor konwertazy angiotensyny

leży w rękach hipertensjologa, który powinien kierować się ogólnymi zasadami leczenia nadciśnienia u osób w podeszłym wieku z użyciem w I i II rzucie leków z 5 podstawowych grup. Decyzja o zastosowaniu α_1 -adrenolityka ze względu na objawy rozrostu stercza powinna należeć do urologa, z uwzględnieniem optymalnie bezpiecznego preparatu uroselektywnego, na przykład tamsulosyny, niezależnie od obecności nadciśnienia tętniczego. W przypadku konieczności intensyfikacji leczenia hipotensyjnego hipertensjolog może podjąć w porozumieniu z urologiem decyzję o dołączeniu w III rzucie lub zamianie α_1 -adrenolityka uroselektywnego na nieuroselektywny o działaniu hipotensyjnym (ryc. 4).

Piśmiennictwo

- Zdrojewski T., Bandosz P., Szpakowski P. i wsp. Ocena wybranych problemów dotyczących rozpowszechnienia i terapii nadciśnienia tętniczego w Polsce na podstawie badania NATPOL PLUS. W: Więcek A., Kokot F. (red.). Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym, T. II. Medycyna Praktyczna, Kraków 2002: 11–15.
- Tykarski A., Posadzy-Małańczyńska A., Wyrzykowski B. i wsp. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego oraz skuteczność jego leczenia u dorosłych mieszkańców naszego kraju. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiologia Polska*. 2005; 63: 6(S4).
- Berry S.J., Coffey D.S., Walsh P.C. i wsp. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J. Urol.* 1984; 132 (3): 474–479.
- Fagius J., Karhuvaara S. Sympathetic activity and blood pressure increases with bladder distension in humans. *Hypertension* 1989; 14: 511–517.
- Lee T.M., Su F.M., Chen M.F. i wsp. Acute effects of urinary bladder distention on the coronary circulation in patients with early atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 453–460.
- Souverain P.C., Herings R.M., de la Rosette J.J. i wsp. Evaluating adverse cardiovascular effects of drug treatment for benign prostatic hyperplasia (BPH): methodological considerations. *J. Clin. Epidemiol.* 2001; 54: 518–524.
- Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. Nadciśnienie Tętnicze 2008, supl. C.
- Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. i wsp. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2007; 25: 1105–1187.
- Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2003; 21: 1011–1053.
- Neaton J.D., Grimm R.H. Jr i wsp. Treatment of Mild Hypertension Study: final results. *JAMA* 1993; 270: 713–724.
- Pickering T.G., Walmsley P., Levenstein M. Nighttime-dosing of doxazosin has peak effect on morning ambulatory blood pressure. Results of the HALT Study. Hypertension and Lipid Trial Study Group. *Am. J. Hypertens.* 1994; 9: 844–847.
- Guidelines Sub-Committee. 1993 Guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from a World Health Organization/International Society of Hypertension meeting. *J. Hypertens.* 1993; 11: 905–918.
- Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization/International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. *J. Hypertens.* 1999; 17: 151–183.
- ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2000; 283: 1967–1975.
- Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. i wsp. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42 (6): 1206–1252.
- Chapman N., Choon Lan Chang i wsp. Effect of Doxazosin Gastrointestinal Therapeutic System as Third-Line Antihypertensive Therapy on Blood Pressure and Lipids in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Circulation* 2008; 118: 42–48.
- Roehrborn C.G. Alfuzosin: overview of pharmacokinetics, safety, and efficacy of a clinically uroselective alpha-blocker. *Urology* 2001; 58 (supl. 1): 55–63.
- AUA Practice Guidelines Committee. AUA Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia (2003). Rozdział 3: Results of the treatment outcomes analyses [online]. Available from URL: http://www.auanet.org/timssnet/products/main_reports/guidelines/bph_management/chapt_3_appendix.pdf.
- Elhilali M., Emberton M., Matzkin H. i wsp. Long-term efficacy and safety of alfuzosin 10mg once daily: a 2-year experience in 'real-life' practice. *BJU Int.* 2006; 97 (3): 513–519.
- Narayan P., Lowe F.C. The effects of tamsulosin on vital signs in two multicenter, placebo-controlled studies. *Cardiovasc. Rev. Rep.* 2000; 21: 494–499.
- Jardin A., Andersson K.E., Chapple C. i wsp. α_1 -Adrenoceptor antagonists in the treatment of BPH. W: Chatelain C., Denis L., Foo K.T. i wsp. (red.). Benign prostatic hyperplasia. Proceedings of the 5th International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH); 2000 Jun 25–28; Paris. Plymouth: Plymbridge Distributors Ltd. 2001: 461–77.
- Nordling J. Efficacy and safety of two doses (10 and 15mg) of alfuzosin or tamsulosin (0.4mg) once daily for treating symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.* 2005; 95: 1006–1012.
- Michel M.C., Korstanje C. i wsp. Bezpieczeństwo kardjologiczne preparatu tamsulosyny wykorzystującego technologię doustnego systemu kontrolowanej absorpcji (OCAS) w porównaniu z preparatem o zmodyfikowanym uwalnianiu. *Eur. Urol. Suppl.* 2005; 4: 53–60.
- Roehrborn C.G., McConnell J.D. Etiology, pathophysiology, epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. W: Walsh P.C., Retik A.B., Vaughan Jr E.D., Wein A.J. (red.). Campbell's urology. Wyd. 8. Saunders, Filadelfia 2002: 1297–1330.
- Kloner R.A. Pharmacology and drug interaction effects of the phosphodiesterase 5 inhibitors: focus on alpha-blocker interactions. *Am. J. Cardiol.* 2005; 96: 42M–60M.
- Cialis (tadalafil) tablets [package insert]. 2005 Aug 26 [online]. Available from URL: <http://pi.lilly.com/us/cialis-pi.pdf> [Accessed 2006 Mar 1]
- Beckett N.S., Peters R. i wsp. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (18): 1887–1898.