

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

Treatment of hypertension in patients with concomitant benign prostatic hyperplasia

Przedrukowano z: *Nadciśnienie Tętnicze 2009, tom 13, nr 5, strony 341–348*

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, natomiast 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 neuroselektywne (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 neuroselektywne posiadają

Andrzej Tykarski¹,
Andrzej Borkowski²,
Krzysztof J. Filipiak³,
Krzysztof Narkiewicz⁴,
Marek Sosnowski⁵,
Zbigniew Wołski⁶

¹Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny

im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Katedra i Klinika Urologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

³Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁴Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii GUMed,

Regionalne Centrum Nadciśnienia Tętniczego i Klinika Urologii,

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁶Katedra i Klinika Urologii

Collegium Medicum w Bydgoszczy

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

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.

Forum Medycyny Rodzinnej 2010, vol. 4, no 2, 97–107

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

ABSTRACT

Hypertension in elderly men often coexists with benign prostatic hyperplasia (BPH). The class of drugs used for the treatment of the latter is α_1 -adrenolytics. Therefore, for many years, in accordance with the principles of antihypertensive treatment individualisation, α_1 -blockers had been considered the drugs of choice in hypertensive patients with BPH. This situation changed with the publication of the ALLHAT study, which demonstrated that the risk of cardiovascular events, particularly the risk of new-onset heart failure, in patients managed with α_1 -adrenolytics was significantly higher than in the case of treatment with thiazide diuretics. Since that time α_1 -blockers are no longer recommended as first-line drugs in hypertensive patients with mild BPH, although they are considered an option in third- and fourth-line combination treatment.

Three subtypes of α_1 -adrenergic receptors are distinguished: α_{1A} and α_{1D} , mainly localised in the lower urinary tract and the prostate, and α_{1B} , preferentially located in the muscular layer of the arterial walls. Blockade of α_{1A} and α_{1D} receptors improves BPH-related lower urinary tract symptoms (LUTS) while that of α_{1B} receptors is responsible for the blood pressure-lowering effect and the side effects typical of α_1 -adrenolytics (postural hypotension, fainting associated with the first dose effect).

α_1 -Blockers are divided into non-uroselective (e.g. doxazosin), which block α_{1A} and α_{1B} receptors, and uroselective (tamsulosin), which preferentially block prostatic α_{1A} receptors. Only the non-uroselective α_1 -blockers exert a significant hypotensive effect, but more often than not they cause cardiovascular side effects. The currently used α_1 -blockers are available in the form of prolonged-release formulations which pose a much lower risk of postural hypotension and should therefore be preferred.

Hypertension and BPH should be managed independently by a hypertension specialist and a urologist. Decisions on the selection of antihypertensive medication rests with the former, who should follow the general principles of treatment of hypertension in the elderly. Decisions on the use of an α_1 -blocker for the symptoms of BPH should rest with

the urologist, who should choose the safest uroselective formulation, such as tamsulosin, whether or not hypertension is present. In cases requiring intensification of anti-hypertensive treatment the hypertension specialist may decide, in consultation with the urologist, to add a non-uroselective blood pressure-lowering α_1 -blocker, such as doxazosin, as a third-line therapy or to switch the patient from a uroselective to a non-uroselective α_1 -blocker.

Forum Medycyny Rodzinnej 2010, vol. 4, no 2, 97–107

key words: hypertension, benign prostatic hyperplasia, α_1 -blockers

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. 1) [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.

Tabela 1

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 2

Objawy zespołu dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS)

Objawy związane z fazą napełniania pęcherza

- poliuria
- nykturia z zaburzeniami snu
- parcie nagłące
- 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

Co więcej, objawy zespołu dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS, *lower urinary tract symptoms*) charakterystyczne dla łagodnego przerostu stercza (tab. 2) 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].

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 AT₁ angiotensyny II.

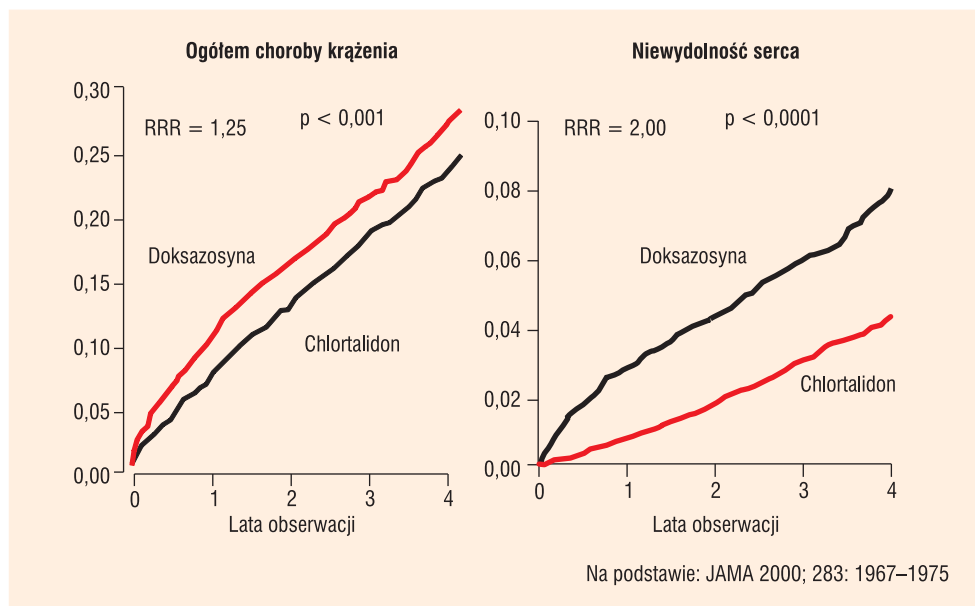
Warto zauważyć, że już od ukazania się wytycznych ESH/ESC z 2003 roku nie ma wśród nich szóstej grupy leków hipotensyjnych, α -adrenolityków, które stosowane są również w celu zmniejszenia objawów LUTS i poprawy przepływu moczu [9].

Jednocześnie wytyczne ESH/ESC 2007 dopuszczają tak zwaną zasadę indywidualizacji terapii hipotensyjnej, 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 -adrennergicznych 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

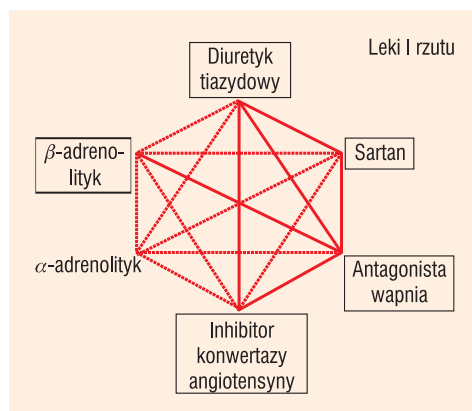


Rycina 1. Badanie ALLHAT — wzrost ryzyka niewydolności serca po doksazosynie v. chlortalidonie. RRR (*relative risk reduction*) — redukcja ryzyka względnego

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 insulino-wrażliwości (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 wytycznych 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 pierwszorzętowych, 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



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

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 którym doksazosyna była lekiem III rzutu w obu testowanych ramionach i jej zastosowanie wiązało się z do-

datkowym 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 receptory 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 antagonist 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 blokowaniem receptorów α_1 i rozszerzeniem naczyń są jednak stosunkowo częste działania niepożądane związane ze stosowaniem tych preparatów. Należą do nich: hipotonia ortostatyczna 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} , zlo-

Tabela 3

Podtypy receptorów α układu adrenergicznego

Receptory α_1 — postsynaptyczne (obwodowe)

■ 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

Receptory α_2 — presynaptyczne (ośrodkowe)

kalizowane 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. 3). W hiperplastycznej tkance stercza przewaga receptorów 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 neuroselektywne (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. 4). 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 maksymalne-

Tabela 4

Leki α_1 -adrenolityczne

$\alpha_{1,2}$ -adrenolityki (stosowane jedynie w leczeniu nadciśnienia w przebiegu guza chromochłonnego)

■ fentolamina

■ fenoksybenzamina

α_1 -adrenolityki neuroselektywne

■ prazosyna (niestosowana w leczeniu LUTS)

■ doksazosyna

■ terazosyna

■ alfuzosyna (klinicznie uroselektywna)

α_1 -adrenolityki uroselektywne

■ tamsulosyna (farmakologicznie uroselektywna)

go przepływu moczu jest porównywalna dla wszystkich czterech α_1 -adrenolityków [18]. Istotne działanie hipotensyjne mają zaś tylko α_1 -adrenolityki neuroselektywne, 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 neuroselektywnych 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 bezpośrednio 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. 4) 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. 5), których diagnostyka i rozpoznanie pozostaje domeną urologów.

Farmakoterapia BPH również jest zróżnicowana w zależności od nasilenia objawów, stopnia powiększenia gruczołu krokowego i ewentualnej obecności dodatkowych dolegliwości związanych z nadreak-

tywnością 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 wazodylatacyjnymi 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 wazodylatacyjnego. 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 nadciśnie-

Tabela 5

Przyczyny LUTS

Przyczyny LUTS związanych z fazą napętniania pęcherza

- nadreaktywność wypieracza
- nadwrażliwość czuciowa pęcherza
- poliuria z przyczyn pozaurologicznych
- osłabienie zwieracza (nietrzymanie moczu)
- nykturia z przyczyn pozaurologicznych
- podrażnienie wypieracza
- rozrost gruczołu krokowego

Przyczyny LUTS związanych z fazą opróżniania pęcherza

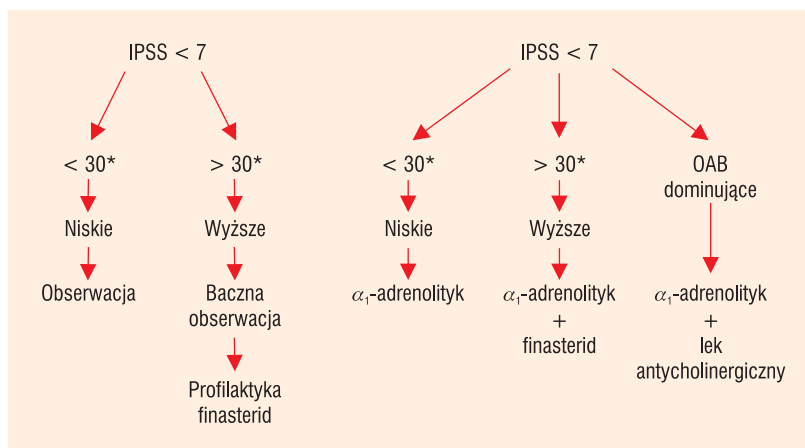
- niedoczynność wypieracza
- przeszkoda podpęcherzowa
- rozrost gruczołu krokowego
- inne (np. zwężenie cewki moczowej)

nia 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?

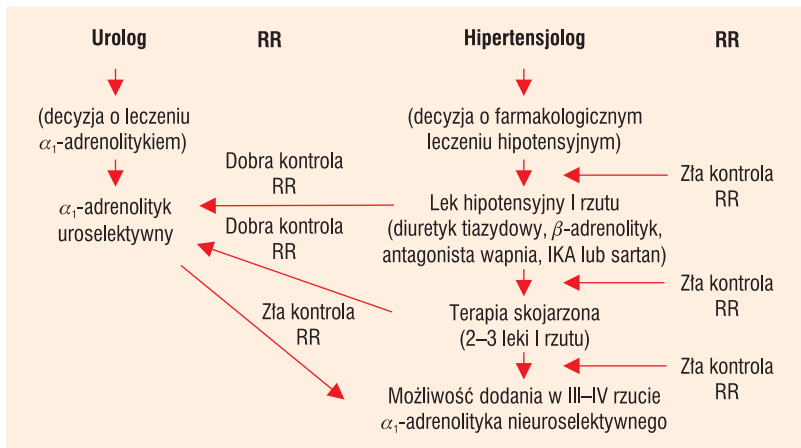
Według wytycznych ESH/ESC 2007 i PTNT 2008 roku celem leczenia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym jest zmniejszenie śmiertelności i ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych za pomocą leków, co do których w dużych badaniach klinicznych wykazano nie tylko skuteczność obniżania ciśnienia tętniczego, ale również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



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

ściach 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.



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

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.

Te same argumenty przemawiają za zastosowaniem przez urologa tamsulosyny w przypadku, gdy trafia do niego pacjent już leczony hipotensyjnie z dobrą kontrolą ciśnienia tętniczego. Ewentualne włączenie α_1 -adrenolityka nieuroselektywnego 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

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 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

1. 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.

2. Tykarski A., Posadzy-Małańczyńska A., Wyrzykowski B. i wsp. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego oraz skuteczność jego leczenia u dorosłych mieszkańców naszego kraju. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiolog. Pol.* 2005; 63: 6(S4).
3. 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.
4. Fagius J., Karhuvaara S. Sympathetic activity and blood pressure increases with bladder distension in humans. *Hypertension* 1989; 14: 511–517.
5. 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.
6. Sovereign 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.
7. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. *Nadciśnienie Tętnicze* 2008, supl. C.
8. Mancina 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.
9. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2003; 21: 1011–1053.
10. Neaton J.D., Grimm R.H. Jr i wsp. Treatment of Mild Hypertension Study: final results. *JAMA* 1993; 270: 713–724.
11. Pickering T.G., Walmsley P., Levenstein M. Night-timedosing 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.
12. 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.
13. Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization/International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. *J. Hypertens.* 1999; 17: 151–183.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Roehrborn C.G. Alfuzosin: overview of pharmacokinetics, safety, and efficacy of a clinically uroselective alpha-blocker. *Urology* 2001; 58 (supl. 1): 55–63.
18. 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.
19. Elhilal 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Michel M.C., Korstanje C. i wsp. Bezpieczeństwo kardiologiczne preparatu tamsulosyny wykorzystującego technologię doustnego systemu kontrolowanej absorpcji (OCAS) w porównaniu z preparatem o zmodyfikowanym uwalnianiu. *Eur. Urol. Suppl.* 2005; 4: 53–60.
24. 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.
25. 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.
26. Cialis (tadalafil) tablets [package insert]. 2005 Aug 26 [on-line]. Available from URL: <http://pi.lilly.com/us/cialis-pi.pdf> [Accessed 2006 Mar 1]
27. 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.