

KOMENTARZ

Które α -adrenolityki są najbardziej bezpieczne dla chorych sercowo-naczyniowych? Mój komentarz

Which α -blockers are the most safe for patients with cardiovascular? My comment

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Prezentowana metaanaliza [1] porusza ważny temat tolerancji i bezpieczeństwa leczenia α -adrenolitykami. Wiemy, że dołączenie leku α -adrenolitycznego do armamentarium stosowanego przez mężczyznę z rozrostem prostaty, czy precyzyjniej – jak uczą nas urologi – z objawami ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS, *lower urinary tract symptoms*), może się wiązać z ryzykiem hipotonii. Hipotonia z kolei może mieć związek z ryzykiem upadku, a ten chociażby z ryzykiem złamania szyjki kości udowej. Taka właśnie sekwencja zjawisk często jest udziałem naszych pacjentów seniorów, zwłaszcza mężczyzn w podeszłym wieku. Dlaczego powinniśmy poświęcić temu tematowi szczególną uwagę? Oto kilka powodów:

- wydłuża się średni czas przeżycia ludzi i coraz więcej pacjentów to osoby w podeszłym wieku
- wydłużanie się średniego czasu przeżycia zwiększa odsetek mężczyzn z LUTS wymagających leczenia
- zarówno odrębność farmakoterapii nadciśnienia tętniczego wieku podeszłego, jak i postępująca z wiekiem dysfunkcja współczulno-przywspółczulna sprawiają, że częściej dochodzi do epizodów hipotonii i są one trudniejsze do uniknięcia
- powszechnie podnoszone argumenty za obniżeniem docelowych wartości ciśnienia tętniczego, także u osób dorosłych i w wieku podeszłym, stanowiąc będą przesłankę intensyfikacji leczenia farmakologicznego tej populacji (choćby implikacje niedawno zakończonego badania SPRINT i postulat obniżania ciśnienia tętniczego poniżej 120/80 mmHg).

Antagoniści receptorów α_1 -adrenergicznych (zwani potocznie α -blokerami, chociaż polska nomenklatura farmakologiczna nie dopuszcza tego typu określeń slangowych, uważając je za mało zgrabne kalki językowe z terminologii anglosaskiej) są lekami stosowanymi zarówno w nadciśnieniu tętniczym (**prazosyna, doksazosyna**), jak i w urologii – u mężczyzn z LUTS (**alfuzosyna, doksazosyna, tamsulosyna, terazosyna, syldosyna**).

O ile te pierwsze tracą na znaczeniu (α -adrenolityki straciły w wytycznych europejskich status leków podstawowych; nawet u pacjentów z LUTS eksperci sugerują stosowanie innych leków hipotensyjnych i dołączanie α -adrenolityków uroselektywnych niemających działania hipotensyjnego, jeżeli istnieją wskazania urologiczne), o tyle pozycja tych drugich stale się umacnia, a ewolucja tej grupy farmakologicznej w kierunku większej uroselektywności zdecydowała o ich szczególnym miejscu w terapii LUTS.

W przedstawionej i przypomnianej metaanalizie badań nad bezpieczeństwem α_1 -adrenolityków przepisywanych pacjentom z powodu łagodnego rozrostu prostaty (BPH, *benign prostatic hyperplasia*) dokonano oceny dowodów dotyczących tej kwestii zamieszczonych w najważniejszych bazach medycznych – MEDLINE, Cochrane i FDA.

Metaanaliza uwzględniła jedynie badania najwyższej rangi: randomizowane, prospektywne, kontrolowane grupą placebo. Zidentyfikowano 25 takich badań oceniających bezpieczeństwo terapii i 26 oceniających jej skuteczność. Wszystkie analizowane leki z grupy α_1 -adrenolityków zwiększały ryzyko

zdarzeń naczyniowych ok. 2,5-krotnie w stosunku do grupy placebo.

Porównując jednak poszczególne leki z tej grupy, zwiększenie to wynosiło:

- tamsulosyna – 1,4-krotnie, ale to zwiększenie jest na granicy istotności statystycznej (nie jesteśmy pewni, czy rzeczywiste ryzyko jest łagodnie zwiększone, czy też takie samo jak w grupie placebo)
- alfuzosyna – 1,7-krotnie
- doksazosyna – 3,3-krotnie
- terazosyna – 3,7-krotnie.

Co jeszcze warto jest odnotowania z przypomnianej metaanalizy? Ryzyko wywołania zdarzenia naczyniowego było podobnie podwyższone dla starej doksazosyny i dla jej nowego preparatu o spowolnionym (przedłużonym) uwalnianiu: odpowiednio 3,32 vs 3,86. Nowe preparaty doksazosyny intensywnie promowane na różnych rynkach farmaceutycznych nie polepszają zatem profilu bezpieczeństwa, a niebezpieczeństwo związane z tą substancją pozostaje duże. To ważna konstatacja, uświadamiająca nam, że nawet postęp technologii nie jest w stanie zrekomensować wad starych leków i dlatego rzeczywisty postęp to pojawienie się nowych przedstawicieli grupy. Wydaje się zatem zasadne, aby przesłanie opisywanej metaanalizy zredukować do tego, co przedstawiono na rycinie 1.

Warto się zastanowić, skąd się biorą potencjalne różnice w bezpieczeństwie sercowo-naczyniowym analizowanych α -adreno-

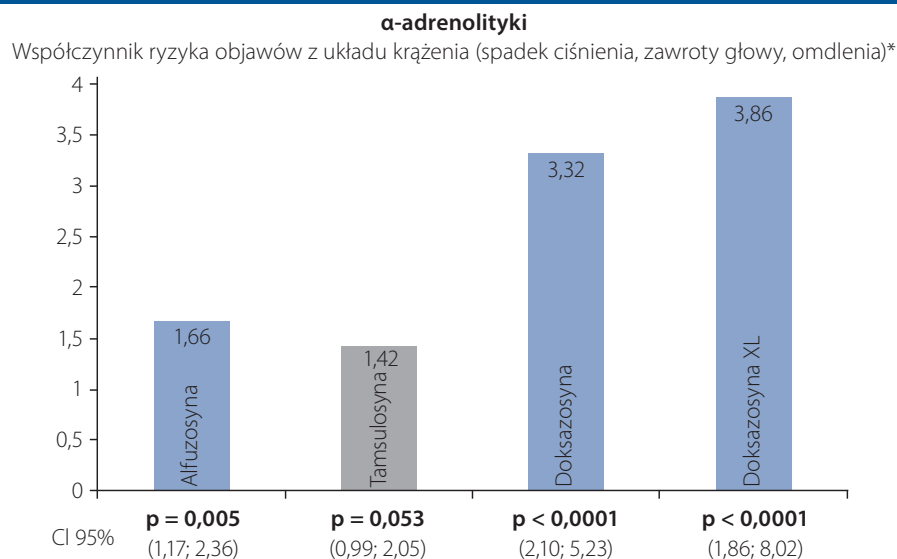
lityków. Zapewne można tłumaczyć je selektywnością poszczególnych preparatów w stosunku do receptorów α_{1A} -adrenergicznych. Występują one przede wszystkim w dolnych drogach moczowych (cewce moczowej, szyi i dnie pęcherza moczowego) oraz w komórkach mięśni gładkich stanowiących zrąb stercza i w pęcherzykach nasiennych. Nowsze leki cechują się wysoką selektywnością (**antagonista wysoce selektywny**) lub uroselektywnością, co w praktyce oznacza brak wpływu na układ sercowo-naczyniowy.

Uroselektywność α_1 -adrenolityków jest zagadnieniem dyskutowanym od pewnego czasu w kręgu farmakologów klinicznych i urologów. Występowanie receptorów α_{1A} -adrenergicznych opisano bowiem również w sercu i ścianie tętnic (a także w wątrobie, mózdzku, korze mózgowej), ale nie ma to praktycznego znaczenia przy stosowaniu tzw. uroselektywnych α -adrenolityków. Z punktu widzenia sercowo-naczyniowego większe znaczenie ma wpływ na receptory α_{1B} -adrenergiczne, który przekłada się na rozszerzenie tętnic oraz regulację napięcia mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Z kolei receptory α_{1D} -adrenergiczne, mimo że są opisywane również w aorcie, nie mają wpływu na hemodynamikę sercowo-naczyniową, a ich funkcji aktualnie upatruje się w regulacji łuku odruchowego dróg moczowych i wydzieliny błony śluzowej nosa oraz w mniejszym stopniu – skurczach mięśniówki gładkiej stercza i szyi pęcherza moczowego.

Z uwagi na to, że pojęcie uroselektywności α -adrenolityków ewoluowało i było definiowane przez różne grona specjali-

RYCINA 1

Implikacje prezentowanej metaanalizy warte zapamiętania. Ryzyko zdarzeń naczyniowych zależnych od α -adrenolityków (dla α -adrenolityków stosowanych w praktyce w Polsce).



Opracowano na podstawie [1].

* Wyrażony jako iloraz szans (OR, odds ratio).

stów, aktualnie można zaproponować nieco zmodyfikowane podejście do tego zagadnienia i wyróżnić trzy typy uroselektywności:

- **uroselektywność tkankową** α -adrenolityków – stan, w którym α -adrenolityk działa docelowo w tkankach dróg moczowych, bo tam występuje większa gęstość podtypu receptorów, na które działa
- **uroselektywność farmakologiczną** α -adrenolityków – silniejsze wiązanie z receptorami α_{1A} -adrenergicznymi niż z receptorami α_{1B} -adrenergicznymi i α_{1D} -adrenergicznymi
- **uroselektywność kliniczną** α -adrenolityków – stan, w którym dany α -adrenolityk wpływa przede wszystkim na ciśnienie cewkowe, a nie na tętnicze, a działanie to związane jest z minimalizacją hemodynamicznych działań niepożądanych charakterystycznych dla starszej generacji tych leków (prazosyny, doksazosyny).

Przy tak zdefiniowanych kryteriach uroselektywności należy obecnie uznać, że wysoce selektywnym, uroselektywnym α -adrenolitykiem wśród omówionych w metaanalizie jest np. **tamsulosyna**, ale nie **doksazosyna**. W żaden sposób nie można też

pozbawić tego niekorzystnego profilu sercowo-naczyniowego doksazosyny, nawet gdy włoży się tę starą substancję w „nowy płaszczek technologiczny”, a więc wyprodukuje np. doksazosynę GITS czy inną formę o przedłużonym uwalnianiu. To również udowodniona prezentowana i skomentowana przeze mnie metaanaliza.

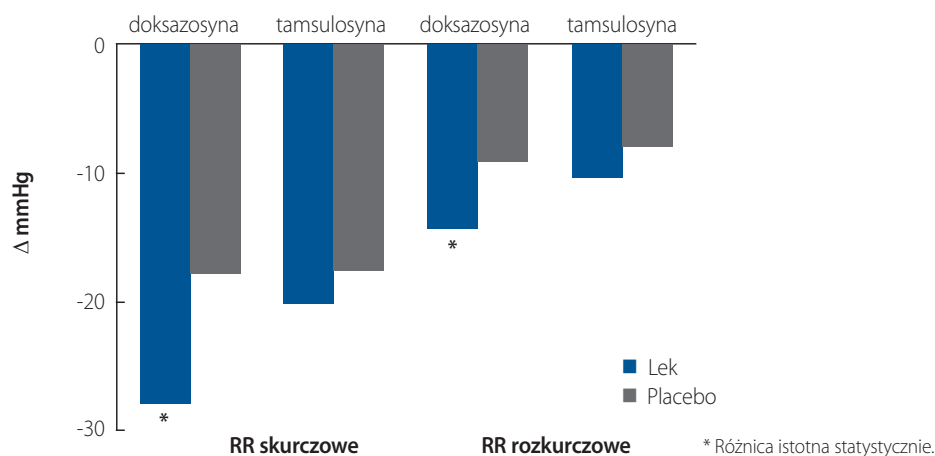
Poruszane kwestie – mimo że znane od kilku lat (analiza opublikowana została w 2008 r.) – stają się dziś szczególnie aktualne w Polsce. To właśnie w tym roku organy regulujące rynek farmaceutyczny dopuściły do sprzedaży bez recepty w naszym kraju pierwszy z inhibitorów fosfodiesterazy 5 (inhibitor PDE5) – sildenafil (Maxon®, Adamed, Polska). Grupa odbiorców tego produktu – mężczyźni cierpiących na zaburzenia erekcji – w znacznym stopniu pokrywa się z pacjentami z LUTS. Warto więc odnotować, że to właśnie doksazosyna w połączeniu z inhibitorem PDE5 (ale już nie tamsulosyna w połączeniu z tą substancją) może powodować istotne spadki ciśnienia tętniczego, co przypomniano w innej pracy (ryc. 2).

Tym bardziej więc częściej powinniśmy zwracać uwagę na to, który α -adrenolityk przyjmuje nasz pacjent i dlaczego właśnie ten.

RYCINA 2

Niebezpieczeństwa zbyt niskiego ciśnienia tętniczego przy jednoczesnym przyjmowaniu PDE5 oraz doksazosyny vs nowocześniejszej – tamsulosyny.

Obniżenie ciśnienia tętniczego w trakcie jednoczesnej terapii inhibitorem PDE5 i α_1 -adrenolitykami



Opracowano na podstawie [2].

Adres do korespondencji

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, FESC
I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny,
Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny
02-097 Warszawa, ul. Banacha 1a

Piśmiennictwo

1. Nickel J.C., Sander S., Moon T.D.: A meta-analysis of the vascular-related safety profile efficacy of alpha-adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Int. J. Pract.* 2008; (62)10: 1547-1559.
2. Kloner R.A., Jackson G., Emmick J.T. et al.: Interaction between the phosphodiesterase 5 inhibitor, tadalafil and 2 alpha-blockers, doxazosin and tamsulosin in healthy normotensive men. *J. Urol.* 2004; 172: 1935-1940.