

R. Sabra, M. Urban

Urologická klinika
3. LF UK Praha

UROSELEKTIVITA - MÝTUS ČI REALITA ?

UROSELEKTIVITA OD RECEPTOLOGIE AŽ PO KLINICKÉ ZKUŠENOSTI

Poté, co bylo zjištěno, že phenoxybenzamin je antagonistou alfa-1 a alfa-2 adrenoreceptorů a že prazosin blokuje pouze alfa-1 receptory, začalo se hovořit o selektivitě ve vztahu k alfa-1 adrenoreceptorům. Selektivní alfa-1 blokátory neblokují alfa-2 adrenoreceptory, což se také projevuje méně častým výskytem vedlejších reakcí. Alfuzosin, selektivní alfa-1 blokátor, byl jako první označen jako uroselektivní.

Se zjištěním, že alfa-1A adrenoreceptor je dominantní receptor v prostatě, se začalo hovořit o uroselektivitě alfa-1 blokátorů ve vztahu k afinitě k alfa-1A adrenoreceptorům. Alfa-1 blokátor je uroselektivní, má-li větší afinitu k alfa-1A adrenoreceptorům (8).

Tamsulosin, který se vyznačuje relativně větší afinitou k alfa-1A adrenoreceptorům, byl označen jako prostatoselektivní alfa-1 blokátor (3). Klinicky se však ukázalo, že má podobný účinek jako ostatní selektivní alfa-1 blokátory a ve srovnání s alfuzosinem (má afinitu ke všem subtypům alfa-1 adrenoreceptorů a nevyznačuje se selektivitou k určitému subtypu) má téměř shodný profil nežádoucích účinků. Od Alfuzosinu se liší pouze tím, že snad méně ovlivňuje krevní tlak (3, 4).

Problematika uroselektivity se jeví mnohem složitější, než aby byla definována pouze ve vztahu k afinitě k daným subtypům alfa-1 adrenoreceptorů (1).

Termín uroselektivita se používá v různých kontextech, které mohou být dosti zavádějící. Nejprijatelnější definice uroselektivity byla vyslovena Výborem pro alfa-1 blokátory při 3. Mezinárodní konzultaci o BPH (Monako, červen 1995) (2).

Léky mohou být posuzovány jako uroselektivní z farmakologického (receptorového), funkčního (fyziologického) nebo klinického hlediska.

Farmakologická uroselektivita.

Je dnes již zřejmé, že existují alespoň 3 subtypy alfa-1 adrenoreceptorů, které mají vysokou afinitu k Prazosinu. Proto jsou někdy také jako celková skupina označeny alfa-1H adrenoreceptory (H z anglického termínu high). Jsou to alfa-1A, alfa-1B a alfa-1D adrenoreceptory. Vedle toho existuje také další subtyp

alfa-1 adrenoreceptorů, který má nízkou afinitu k Prazosinu. Tento subtyp je označen jako alfa-1L adrenoreceptor (L z anglického termínu low) (5, 6, 7).

Všechny subtypy alfa-1 adrenoreceptorů se vyskytují v prostatě, v cévách ale i dalších tkáních lidského organismu. Jejich zastoupení je však velmi rozdílné. V prostatě u člověka relativně dominuje subtyp alfa-1A adrenoreceptorů. Tento subtyp však není specifický pro prostatu. Nachází se totiž i ve velkých arteriích a jinde. Stále se neví s jistotou, zda alfa-1A adrenoreceptor zprostředkovává kontrakci prostatické svaloviny či ne, a jakou roli hrají alfa-1L adrenoreceptory. Subtyp alfa-1H adrenoreceptorů, který dosud nebyl klonován, je vlastně převládajícím subtypem alfa-1 adrenoreceptorů, který ovlivňuje kontrakci prostatické svaloviny u člověka jako odezvu na podání noradrenalinu (5, 6, 7, 8).

Subtyp alfa-1A adrenoreceptorů, jak se zdá, hraje jednu z hlavních rolí v kontrakci prostatické svaloviny, nelze však vyloučit ani roli subtypů alfa-1B a alfa-1D, které tvoří 1/4 celého množství alfa-1 mRNA. Ani zásadní role adrenoreceptorů subtypu alfa-1L není vyloučena. Navíc není zcela objasněna role tzv. mimoprostatických alfa adrenoreceptorů, zvláště receptorů v CNS (5, 6, 7).

Proto se zdá nemožné definovat uroselektivitu alfa-1 blokátoru pouze vzhledem k jeho selektivitě k daným subtypům alfa-1 adrenoreceptorů, vyskytujících se v prostatě (5, 6, 7, 8).

Funkční uroselektivita.

Simultánní měření uretrálního a arteriálního krevního tlaku in vivo u stejného zvířete při vědomí umožňuje zhodnocení funkční uroselektivity antagonistů alfa-1 adrenoreceptorů, a to na základě jejich individuálních účinků na oba tlaky. Určitý lék může být považován za fyziologicky nebo funkčně uroselektivní, jestliže účinněji snižuje uretrální tlak, než ovlivňuje krevní tlak (2, 8).

Preparáty s předpokládanou selektivitou k alfa-1A adrenoreceptoru, jako Tamsulosin nebo Urapidil, nevykazovaly funkční uroselektivitu, protože snížení uretrálního tlaku nebylo dosaženo bez přidruženého snížení krevního tlaku. Naopak, antagonisté alfa-1 adrenoreceptorů bez selektivity k subtypům adrenoreceptorů, jako Alfuzosin a Doxazosin, prokázaly funkční uroselektivitu, zatímco Prazosin a Terazosin uroselektivitu nevykazovaly. V rozsahu

dávkování, které ovlivňuje uretrální tlak, vyvolávají všechny uvedené alfa-1 blokátory různé účinky na krevní tlak způsobem a rozsahem, který není v korelaci s jejich selektivitou k subtypům alfa-1 adrenoreceptorů (7). Proto může být funkční uroselektivita dosaženo bez selektivity k dosud popsaným subtypům alfa-1 adrenoreceptorů. Potvrzení souvislosti mezi selektivitou k subtypu alfa-1A adrenoreceptoru a funkční uroselektivitou stále chybí a nedávno byl dokonce zpochybněn význam selektivity daného léku k určitému subtypu alfa-1 adrenoreceptoru při předvádění funkční uroselektivity.

Klinická uroselektivita.

Klinicky relevantní definici uroselektivity lze stanovit bez výhrad pouze u člověka. Klinická uroselektivita může být považována za klinický terapeutický index, určující poměr dávky, která vyvolává nežádoucí účinky, k dávce, která je potřebná k dosažení terapeutického působení (7).

Optimální uroselektivní blokátor alfa-1 adrenoreceptorů bude mít dle této definice maximální klinickou účinnost na symptomatologii dolních močových cest a jejich urodynamické poměry či parametry bez nežádoucích účinků na krevní tlak vedoucích k ortostatické hypotenzi a bez jiných vedlejších nepříznivých účinků souvisejících s průnikem léku hematoencefalickou bariérou (7, 8).

Klasifikace alfa-1 blokátorů.

Andersson (7) (profesor farmakologie) dělí alfa-1 blokátory na tzv. alfa-1A/alfa-1B selektivní, zastoupené např. Tamsulosinem, a ostatní alfa-1 blokátory, které jsou tzv. pouze alfa-1 selektivní. Výhody tohoto dělení však nejsou zcela objasněny. To ukáže teprve čas díky klinickým studiím, které srovnávají alfa-1 blokátory vzájemně mezi sebou.

Alfa-1 blokátory se liší především farmakokinetickou a farmakodynamickou. Absorbce, distribuce (CNS/kardiovaskulární systém/prostata), metabolismus a vylučování jsou rozhodujícími faktory v mechanismu efektu daného léku a v mechanismu vzniku nežádoucích účinků.

Kirby (7) (profesor urologie) však dává přednost rozdělení alfa-1 blokátorů podle jejich funkční a hlavně klinické uroselektivity. Klasifikuje všechny zatím dostupné alfa-1 blokátory jako selektivní alfa-1 a nevidí mezi nimi významné velké rozdíly. Odkazuje na výsledky meta-analýzy 40 randomizovaných studií, které prokazují, že všechny selektivní alfa-1 blokátory vlastně spojují společné vlastnosti:

- účinkují rychle
- zlepšují symptomatologii dolních močových cest
- zlepšují průtok moči
- mají trvalý účinek po dobu užívání
- nemají vliv na hladinu sérového PSA
- všeobecně jsou dobře tolerovány
- nežádoucí účinky spojené s jejich užíváním jsou:

závratě, asténie, somnolence, nazální kongesce, ortostatická

hypotenze, retrogradní ejakulace. Selektivní alfa-1 blokátory se liší, jak se zdá, pouze frekvencí výskytu těchto nežádoucích účinků v průběhu léčby.

Hlavními nežádoucími účinky spojenými s léčbou alfa-1 blokátory jsou závratě a ortostatická hypotenze, obvykle se projevující ve stoje po mikci.

Výskyt asténie a somnolence souvisí s lipofilní vlastností daného preparátu a jeho průnikem hematoencefalickou bariérou.

Shrnutí.

Uroselektivita může být definována farmakologicky, fyziologicky a klinicky.

Farmakologická uroselektivita: protože není pro prostatu žádný specifický subtyp alfa-1 adrenoreceptorů, neexistuje farmakologicky absolutní uroselektivita.

Fyziologická uroselektivita: musí být teprve dobře definována. Jednou z možností je efekt snížení výtokového odporu ve studiích na zvířatech bez ovlivnění krevního tlaku. Jinými slovy lze říci, že uroselektivní je lék, který fyziologicky relaxuje hrdlo měchýře a uretru u experimentálního zvířete, aniž by u něj výrazně ovlivňoval krevní tlak. Je-li to tak, je to také nezvratným důkazem klinické uroselektivity?

Klinická uroselektivita: je vždy relativní. Není to totiž fenomén "vše či nic". Může být definována absencí nežádoucích účinků hypotenze a závratě. Klinicky nazýváme lék uroselektivní, pokud nezpůsobuje u léčeného pacienta hypotenzi a závratě.

Nejpřijatelnější definice uroselektivity byla vyslovena Výborem pro alfa blokátory při 3. Mezinárodní konzultaci o BPH (Monako, červen 1995), a to jako "*očekávaný terapeutický efekt na obstrukci a symptomatologii dolních močových cest ve vztahu k nežádoucím účinkům*" (7).

Obsah článku byl čerpán jednak z našich předchozích publikací, ale především z materiálů všech přednášek a posterů prezentovaných na 4. Mezinárodní konzultaci o BPH, která se konala v Paříži v červenci 1997.

LITERATURA

1. Cockett, A. T. K., Khoury, S., Aso, Y., Chatelain, C., Denis, L., Griffith, K., Murphy, G.: The 2nd International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH), Proceedings. Scientific Communication International Ltd, 1993.
2. Cockett, A. T. K., Khoury, S., Aso, Y., Chatelain, C., Denis, L., Griffiths, K., Murphy, G.: The 3rd International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH), Proceedings. Scientific Communication International Ltd, 1996.
3. XII th Congress of The European Association of Urology, September 1 - 4, 1996, Paris, Abstracts. European urology, 30 (suppl.2), 1996.
4. 90e Congrès Français d'Urologie. Progrès en Urologie, 6, suppl I, č. 5, 1996.
5. AUA Ninety-First Annual Meeting, May 4 - 9, 1996, Orlando, J. Urology, 155, č. 5, 1996.
6. AUA Ninety-Second Annual Meeting, April 12 - 17, 1997, New Orleans, J. Urology, 157, 1997, č. 4.
7. The 4th International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH), Proceedings.
8. Sabra, R. a kolektiv: Nový pohled na problematiku benigní hyperplázie prostaty (BPH). Nakladatelství HF, Praha, 1997, 67 s.