

ZNACZENIE DOXAZOSYNY W FARMAKOTERAPII CHORYCH NIE TYLKO NA ŁAGODNY ROZROST STERCZA BPH/LUTS

THE IMPORTANCE OF DOXASOSIN IN THE PHARMACOTHERAPY OF PATIENTS SUFFERING NOT ONLY FROM BENIGN PROSTATIC HYPERTROPHY BPH/LUTS

Sławomir A. Dutkiewicz¹, Dariusz Skawiński^{1, 2}

¹ Zakład Profilaktyki i Epidemiologii Nowotworów, Instytut Zdrowia Publicznego
Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach
Kierownik Zakładu: prof. nadzw. dr hab. n. med. Sławomir A. Dutkiewicz

² Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy w Kielcach
Dyrektor: lek. med. Włodzimierz Wielgus

STRESZCZENIE

Łagodny rozrost stercza (BPH/LUTS) jest chorobą powszechną i postępującą u mężczyzn po 50 roku życia. Leczenie farmakologiczne posiada dwa zasadnicze punkty uchwytu. Pierwszy polega na blokowaniu receptorów alfa1-adrenergicznych i znosi napięcie mięśniówki gładkiej w sterczu i szyi pęcherza. Drugi to blokowanie enzymu 5-alfa-reduktazy, który jest przyczyną atrofii nabłonka stercza. Liczne badania dowiodły, że w monoterapii i leczeniu skojarzonym obu grup leków, szczególnie doxazosyna pozwala uzyskać poprawę w zakresie objawów, jakości życia i wartościach przepływu cewkowego. Dodatkowo korzystne efekty doxazosyny stwierdzono w towarzyszących BPH chorobach, jak: cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki cholesterolowo-lipidowej lub erekcji. Ponadto badania mechanizmów działania doxazosyny wykazały, że nie jest on związany wyłącznie z receptorem alfa-adrenergicznym i ma znaczące działania również przeciwnowotworowe.

Słowa kluczowe: stercz, łagodny rozrost stercza, doxazosyna, farmakoterapia, alfa1-adrenolityki.

SUMMARY

Benign prostatic hypertrophy (BPH/LUTS) is a common and progressive disease in men above 50 years of age. Pharmacological treatment consists in two basic issues. The first one consists in alfa-1 adrenergic receptors blockade and bears the tension of smooth muscular coat in the prostatic gland and bladder neck. The second one consists in 5-alfa-reductase enzyme blockade, which is the cause of prostate gland epithelium atrophy. Numerous studies have proved that in monotherapy and combined treatment with both groups of medicinal preparations, doxazosin especially allows for improvement of symptoms, life quality and urogenital canal flow values. Additional positive effects of doxazosin were observed in diseases accompanying BPH, as: diabetes mellitus, arterial hypertension, cholesterol and lipid balance disorders or erection. Moreover, studies on doxazosin action mechanisms demonstrated that is not only linked with alfa-adrenergic receptor and has also significant anticancer action.

Key words: prostate, benign prostate hyperplasia, doxazosine, pharmacotherapy, alfa1-adrenolitic.

WSTĘP

Łagodny rozrost stercza (BPH – benign prostatic hyperplasia) jest najczęstszą chorobą starzejących się mężczyzn. Polega na powiększeniu liczby komórek elementów budowy narządu, tj. zrębu i gruczołów strefy przejściowej. Zarówno strefa obwodowa stercza, jak i spoidło przednie są odpychane ku obwodowi przez powstający gruczołek stercza, a rozrost strefy środkowej, ukierunkowany do światła pęcherza moczowego, doprowadza do powstania tzw. płata środkowego gruczołka. Tkanki zepchnięte stanowią

tzw. torebkę chirurgiczną. Rozrost stercza powoduje stopniowy wzrost jego objętości (EP – enlarged of prostate). Związane jest to ze stymulacją receptorów androgenowych w jądrach komórek i ich proliferacją. Przeszkodę podpęcherzową stanowią dwa komponenty – statyczny (określany też mechanicznym) i dynamiczny, powodowany przez napięcie (tonus) włókien mięśni gładkich zrębu, cewki sterczowej i okolicy szyi pęcherza. Wykryto istnienie trzech podtypów receptorów alfa1-adrenergicznych (1A; 1B; 1D). Podtyp 1A jest dominującym w sterczu i szyi pęcherza moczowego. Stymulacja alfa1-adrenergiczna

powoduje zwężenie cewki moczowej z upośledzeniem rozkurczu szyi pęcherza w czasie mikcji. Rodzi to dolegliwości dolnego odcinka dróg moczowych LUTS – lower urinary tract symptoms [1, 2].

Podtyp receptora alfa1-adrenergicznego 1A jest specyficzny dla stercza (stanowi do 80% receptorów adrenergicznych stercza) oraz szyi pęcherza moczowego. Komponent dynamiczny odpowiada w połowie za stopień nasilenia oporu w odcinku sterczowym cewki moczowej. Powstają dolegliwości związane z przeszkodą dla odpływu moczu LUTS/BPH dotyczące fazy gromadzenia moczu – to objawy „podrażnieniowe” (częstomocz, konieczność oddawania moczu w czasie snu, zwykle w nocy, nagłaćce parcia na mocz, niemożność powstrzymania mikcji określane też nietrzymaniem moczu z parcia), oraz dotyczące fazy wydalania moczu z pęcherza moczowego – objawy przeszkodowe (trudności z rozpoczęciem mikcji, spadek siły strumienia moczu, przerywany strumień moczu, wydłużenie czasu oddawania moczu, pod koniec mikcji kropłowanie moczu, uczucie zalegania moczu w pęcherzu) [1, 2].

Adrenolityki alfa1, określane też blokerami, lekami blokującymi receptory alfa1-adrenergiczne, stosowane w farmakoterapii BPH/LUTS są selektywne w stosunku do receptora alfa1 i działają krótko (np. prazosyna, alfuzosyna) oraz długo, jak np. doxazosyna – najpopularniejszy i najdłużej badany lek. Doxazosyna, szczególnie w postaci GITS (gastrointestinal therapeutic system), jak wynika z licznych badań, znacznie łagodzi objawy LUTS i poprawia mikcję [2, 3, 4]. Dowiedziono, że preparat ten blokuje aktywność włókien przywspółczulnych na poziomie rdzenia kręgowego, które unerwiają pęcherz moczowy, a to dodatkowo wzmacnia jej bezpośrednie działanie na zrąb stercza [1, 5]. W terapii BPH/LUTS stosuje się również tamsulosynę, alfuzosynę, terazosynę i silodosin. Wskazania do leczenia tych chorych określa się na podstawie stopni uciążliwości LUTS/BPH i nasilenia przeszkody podpęcherzowej dla odpływu moczu z ich następstwami. Aktualna taktyka postępowania sprowadza się do prewencji postępu BPH/LUTS (wystąpienie zatrzymania mikcji AUR – acute urinary retention, konieczność leczenia chirurgicznego) oraz minimalizowania dolegliwości z poprawieniem jakości życia i zapobiegania powikłaniom [2, 4, 6]. Obecnie dostępne i rekomendowane leki w terapii LUTS/BPH to przede wszystkim adrenolityki alfa1 (A-1-ADRN) oraz inhibitory 5alfa-reduktazy (5-ARI), a także leki antycholinergetyczne. Okazało się również, że obie grupy pierwszych z wymienionych leków w terapii skojarzonej działają synergicznie i lepiej zapobiegają progresji w porównaniu do efektów po stosowaniu ich w monoterapii. Łączone leczenie doxazosyną i fi-

nasterydem obniżyło ryzyko postępu choroby o 67%, monoterapia doxazosyną o 39%, a finasterydem o 34%. U chorych z LUTS/BPH nasilonymi w fazie napełniania pęcherza, mimo indywidualnego podejścia do każdego chorego (choroby współistniejące, stan ogólny, ocena jakości życia QoL – quality of life) zalecane są A-1-ADRN, a przy dokuczliwych objawach nadaktywności pęcherza moczowego należy dodać lek antycholinergiczny (tzw. bloker receptorów muskarynowych), z wyjątkiem chorych mających duże zaleganie moczu [2, 6, 7, 8].

Brakuje wciąż idealnego uroselektywnego A-1-ADRN, a czas półtrwania (w godzinach) następujących leków: prazosyny, terazosyny, doxazosyny, tamsulosyny, alfuzosyny, wynosi odpowiednio: 3, 12, 22, 10, 5. Doxazosyna wyróżnia się najdłuższym okresem półtrwania i najwyższymi wartościami średnimi wzrostu przepływu cewkowego moczu, spadkiem objętości moczu zalegającego w pęcherzu po mikcji i ustępowaniu LUTS. W licznych badaniach klinicznych dowiedziono dużej skuteczności wszystkich preparatów omawianej grupy w leczeniu chorych na BPH. Stwierdzono też pewne różnice między tymi lekami, które wynikają z różnej charakterystyki farmakokinetycznej. Przyczyny zróżnicowanego tolerowania i ryzyka działań niepożądanych (omdlenia, hipotensja ortostatyczna, zawroty, bóle głowy, znużenie, przyspieszenie częstości skurczów serca) wynikają z różnego czasu półtrwania. Postać doxazosyny formuły GITS pozwoliła na stałe utrzymanie terapeutycznego stężenia leku w surowicy krwi a przez to obniżono ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, jak np. hypotonię ortostatyczną lub zawroty głowy [2, 9, 10, 11]. W miarę wydłużania czasu półtrwania, działanie blokujące receptorów alfa1-adrenergicznych w naczyniach krwionośnych jest wolniejsze, zatem ryzyko działań niepożądanych się zmniejsza. Szczególnymi zaletami tej grupy leków są: krótki czas od rozpoczęcia terapii do uzyskania efektu terapeutycznego, niewielkie ryzyko działań niepożądanych, dodatkowe korzystne efekty metaboliczne (obniżenie stężenia lipoprotein LDL, triglicerydów TG z podniesieniem lipoprotein HDL; metabolity mają właściwości antyoksydacyjne – hamowanie utleniania LDL, tzn. ma działanie przeciwmiażdżycowe, hamowanie agregacji płytek krwi, zmniejszanie przerostu komory lewej, poprawa tolerancji glukozy ze zmniejszeniem oporności na insulinę, poprawa krążenia obwodowego) [4, 12, 13].

Wprawdzie aktualne wytyczne Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego nie polecają A-1-ADRN w grupie pierwszoplanowych leków do monoterapii nadciśnienia tętniczego ale przy współistnieniem BPH/LUTS zalecają leki z tej grupy

o małym oddziaływaniu na receptory adrenergiczne alfa-1-B, do których zalicza się np. tamsulosyna. Lek ten nie wpływa na układ krążenia ale jego większe powinowactwo do podtypu receptora 1A powoduje powstawanie zaburzeń ejakulacji, wytrysk wsteczny, mniejszą objętość nasienia [14]. Doxazosyna natomiast ma korzystny wpływ na funkcje seksualne i zmniejsza ryzyko dysfunkcji erekcyjnej nawet u chorych z nadciśnieniem tętniczym przyjmujących leki hypotensyjne [2, 15, 16]. Stwierdzono też skuteczność doxazosyny w leczeniu chorych mających zaburzenia metaboliczne na tle cukrzycy typu drugiego oraz z nadciśnieniem tętniczym. Badania kliniczne wykazały u takiej kategorii chorych normalizację ciśnienia tętniczego i stężenia cholesterolu ze wzrostem frakcji HDL oraz poprawą stosunku tej frakcji do cholesterolu całkowitego [17]. Ponadto badano synergizm z akarbozą, tj. inhibitorem alfa-glukazydazy, na poprawę metabolizmu glukozy i tłuszczów. Wykazano w porównaniu do placebo, że połączenie tych preparatów poprawia kontrolę lipidów i glikemii, akarboza zaś likwiduje nietolerancję glukozy u chorych [18].

Dowiedziano również w badaniach klinicznych obniżenia kurczliwości mięśniówki gładkiej moczowodu przez doxazosynę w stopniu proporcjonalnym do stosowanego stężenia leku. Pozwala to na łatwiejsze wydalanie kamienia moczowego i zmniejszenie bólów w kolce nerkowej [19, 20].

Prowadzone są badania kliniczne nad skojarzoną terapią doxazosyny i sildenafilu (inhibitor fosfodiesterazy typu 5) w leczeniu objawów LUTS/BPH z towarzyszącymi zaburzeniami wzrodu. Oba preparaty hamują kurczliwość tkanki mięśniówki gładkiej powodowanej noradrenaliną i zastosowane jednocześnie działają synergistycznie. Pozwala to na bardziej skuteczne leczenie LUTS/BPH i zaburzeń erekcji ED – erection disorders [21, 22].

Z kolei badania doświadczalne innych efektów doxazosyny dowodzą istnienia powiązanych z receptorem alfa1-adrenergicznym mechanizmów działań związanych z powstawaniem nowotworów. Jeden z kierunków wiedzy do neoangiogenezy. Wykazano *in vitro*, że hamowanie przez doxazosynę aktywności receptorów alfa1-adrenergicznych nasila proliferację komórek śródbłonna ze wzrostem syntezy DNA i fosforylacji białka Rb, co wzmacnia namnażanie komórek nabłonka naczyniowego oraz formowanie nowych naczyń. Natomiast działanie fenylefryną na te receptory ogranicza neoangiogenezę. Niedokrwienie powoduje wzrost liczby receptorów alfa1-adrenergicznych. Podanie doxazosyny z kolei nasila angiogenezę i poprawia ukrwienie (perspektywa leczenia niedokrwienia) [23].

Od czasu ustalenia, że pochodne chinazoliny wykazują efekt hamujący na proliferację komórek roz-

poczęto badania wpływu doxazosyny na rozwój raka stercza. Zmodyfikowaną strukturę cząsteczki doxazosyny określono symbolem DZ-50, która hamuje neoangiogenezę oraz pobudza apoptozę w guzie nowotworowym. Wykazano *in vitro*, że DZ-50 ogranicza przyleganie komórek do macierzy zewnątrzkomórkowej, tzn. ma wpływ na początek powstawania przerzutów i blokuje migrację komórek nowotworowych przez śródbłonek. W efekcie zahamowano wzrost guza i ograniczono powstawanie przerzutów [24]. Badano również wpływ doxazosyny na ekspresję klusteryny z grupy białek adhezyjnych i apoptozę w komórkach raka stercza hormonoopornego. Stwierdzono, że w jądrach tych komórek dochodzi do fragmentacji DNA, wzrostu ekspresji mRNA klusteryny i samego białka oraz wzrostu odsetka komórek raka stercza ulegających apoptozie [25]. Istnieją też prace potwierdzające proapoptyczny wpływ doxazosyny na komórki raka [26, 27]. Możliwe staje się, że pochodne alfa1-adrenolityków chinazolinowych będą stosowane w terapii raka stercza i będą zapobiegać przerzutom w rakach hormonoopornych.

Dowiedziano doświadczalnie, że doxazosyna ma wpływ na dystrybucję tkankową cytokiny określanej endoteliną-1 (ET1). ET1 jest syntetyzowana przez komórki nabłonka stercza w fibroblastach, komórkach mięśni gładkich i niektórych komórkach nowotworowych. W układzie moczowym stymuluje napięcie ściany pęcherza moczowego, torebki i zrębu stercza, ponadto pobudza rozrost przez wpływ mitogeny na fibroblasty i miocyty zrębu stercza [28]. Blokada aktywności ET1 może wpływać na przeszkodę podpęcherzową statyczną i dynamiczną przez zmniejszenie masy i objętości zrębu stercza, a także przez spadek tonusu mięśniówki gładkiej. Zmiana dystrybucji tkankowej ET1 pod wpływem doxazosyny może też znaleźć zastosowanie w leczeniu nowotworów syntetyzujących endotelinę 1. Doxazosyna w fibroblastach i komórkach mięśni gładkich w efekcie blokowania receptorów alfa1-adrenergicznych wpływa na powiększenie siateczki endoplazmatycznej szorstkiej oraz aparatu Golgiego. Zmienia się ich fenotyp z „skurczowego” na „wydzielniczy” i następuje spadek napięcia. W zrębie stercza wzrasta produkcja i odkładanie kolagenu oraz elastyny [29, 30].

Podsumowując, należy podkreślić znaczną liczbę korzystnych i udokumentowanych wpływów doxazosyny w wielu stanach chorobowych. Liczne badania doświadczalne dostarczają kolejnych korzyści oraz stwarzają perspektywę wykorzystania mechanizmów działania również niezwiązanych z receptorami alfa1-adrenergicznymi, które mają istotne znaczenie w walce z nowotworami.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Emberton M, Cornel EB, Bassi PF et al. Benign prostatic hyperplasia as a progressive disease: a guide to the risk factors and options for medical management. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 1076–1086.
- [2] Choroby stercza (gruczołu krokowego). Red. S Dutkiewicz, Wyd. Med. Termedia, Poznań 2010.
- [3] Clifford GM, Farmer RDT. Medical therapy for Benign prostatic hyperplasia: a review of the literature. *Eur Urol* 2000; 38: 2–9.
- [4] Dutkiewicz S. Efficacy and tolerability of drugs for treatment of benign prostatic hyperplasia. *Int Urol Nephrol* 2001; 32: 423–432.
- [5] Ishizuka O, Persson K, Mattiasson A et al. Micturition in conscious rats with and without bladder outlet obstruction: role of spinal alpha1-adrenoceptors. *Br J Pharmacol* 1996; 117: 962–966.
- [6] Dutkiewicz S. A practical algorithm management of patients with benign prostatic hyperplasia. *JP-CCR* 2008; 2, 2: 118–121.
- [7] Fitzpatrick JM. Should combination therapy be standard for Benign Prostatic Hyperplasia? *Nat Clin Pract Urol* 2005; 2(12): 574–575.
- [8] Kirby RS, Roehrborn C, Boyle P et al. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in the treatment of benign prostatic hyperplasia: The Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. *Urology* 2003; 61: 119–126.
- [9] Chapman N, Chang CL, Dahlof B et al. 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.
- [10] Tsujii T. Comparison of prazosin, terazosin and tamsulosin in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: a short-term open, randomized multicenter study. *Int J Urol* 2000; 7: 199–205.
- [11] Schulman CC, Cortvriend J, Jonas U et al. Tamsulosin: 3-year long-term efficacy and safety in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction: analysis of a European, multinational, multicenter, open-label study. *Eur Urol* 1999; 36: 609–620.
- [12] Lopor H, Kaplan SA, Klimberg I et al. Doxazosin for benign prostatic hyperplasia: long-term efficacy and safety in hypertensive and normotensive patients. *J Urol* 1997; 157: 525–530.
- [13] Fawzy A, Hendry A, Cook E et al. Long-term efficacy and tolerability of doxazosin for the treatment of concurrent benign prostatic hyperplasia and hypertension. *Int J Urol* 1999; 6: 346–354.
- [14] Małkiewicz B, Zdrojowy R. Tamsulosyna – skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu objawów ze strony dolnych dróg moczowych. *Przegl Urol* 2007; 8: 44.
- [15] Roehrborn CG, Praisner A, Kirby R et al. A double-blind placebo-controlled study to evaluate the onset of action of doxazosin gastrointestinal therapeutic system in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2005; 48: 445–452.
- [16] Tykarski A, Borkowski A, Filipiak K J i wsp. Leczenie nadciśnienia tętniczego u pacjenta z towarzyszącym łagodnym rozrostem stercza. *Punkt widzenia hipertensjologa i urologa. Przegl Urol* 2009; 10: 58.
- [17] Calo L, Davis PA, Cantaro S. Effect of doxazosin in mild to moderate hypertensive patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 1998; 35 (2): 96–100.
- [18] Derosa G, Cicero AF, DeAngelo A et al. Synergistic effect of doxazosin and acarbose in improving metabolic control in patients with impaired glucose tolerance. *Clin Drug Invest* 2006; 26: 529–539.
- [19] Nakada S, Coyle T, Ankem M et al. Doxazosin relaxes ureteral smooth muscle and inhibits epinephrine-induced ureteral contractility in vitro. *Urology* 2007; 70: 817–821.
- [20] Hollingsworth JM, Rogers MAM, Kaufman SR. Medical therapy to facilitate urinary stone passage: a meta-analysis. *Lancet* 2006; 368: 1171–1179.
- [21] Ponholzer A, Madersbacher S. Lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: links for diagnosis, management and treatment. *Int J of Impot Res* 2007; 19: 544–550.
- [22] Oger S, Behr-Roussel D, Gorny D et al. Sildenafil relaxes human detrusor by cyclic GMP-independent signalling pathways. *Eur Urol* 2008; 7: 263.
- [23] Ciccarelli M, Santulli G, Campanile A et al. Endothelial alpha1-adrenoceptors regulate neoangiogenesis. *Br J Pharmacol* 2008; 153: 936–946.
- [24] Garrison JB, Shaw YJ, Chen CS et al. Novel quinazoline-based compounds impair prostate tumorigenesis by targeting tumor vascularity. *Cancer Res* 2007; 67: 11344–11352.
- [25] Youm YH, Yang H, Uoon YD et al. Doxazosin-induced clusterin expression and apoptosis in prostate cancer cells. *Urol Oncol* 2007; 25: 483–488.
- [26] Drewa T, Wolski Z, Misterek B et al. The influence of alpha1-antagonist on the expression pattern of TNF receptor family in primary culture of prostate epithelial cells from BPH patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2008; 11: 88–93.
- [27] Garrison JB, Kyprianou N. Doxazosin induces apoptosis of benign and malignant prostate cells via a death receptor-mediated pathway. *Cancer Res* 2006; 66: 464–472.
- [28] Wroński S, Grzanka D, Wiśniewska H et al. Doxazosin mesylate affects localization of endothelin-1 in prostatic tissues. *CEJU* 2010; 63: 31–35.

[29] Delella FK, Felibino SL. Doxazosin treatment alters stromal cell behavior and increases elastic system fibers deposition in rat prostate. *Microsc Res Tech* 2010; 73: 1036–1044.

[30] Rosenzweig-Bublil N, Abramovici A. Stromal fibrosis reaction in rat prostates induced by Alpha 1 adrenergic stimulation. *J Androl* 2006; 27: 276–284.

Adres do korespondencji:

prof. nadzw. dr hab. n. med. Sławomir A. Dutkiewicz
Wydział Nauk o Zdrowiu UJK
25-317 Kielce, al. IX Wieków Kielc 19
e-mail: sad1947@wp.eu
tel. +48 502 025 880

