

# Oběhové komplikace urologické léčby alfa-blokátory

Petr Janský

Klinika kardiovaskulární chirurgie, Fakultní nemocnice v Motole, Praha

## SOUHRN

### Klíčová slova:

Alfa-blokátory  
Benigní hyperplazie prostaty  
LUTS  
Oběhové komplikace  
Silodosin  
Uroselektivita

Urologická léčba nedostatečně selektivními alfa-blokátory může být komplikována nežádoucími účinky na krevní oběh, zejména arteriální hypotenzí a retencí tekutin. Tato tendence je výrazně zvýšena u pacientů se srdečním onemocněním. V tomto sdělení jsou prezentovány dva případy výskytu závažných nežádoucích oběhových účinků u kardiaků, kteří byli léčeni alfa-blokátorem tamsulosinem pro příznaky dolních močových cest při benigní hyperplazii prostaty. V obou případech došlo k vymizení nežádoucích účinků a k úpravě klinického stavu po vysazení tamsulosinu a jeho nahrazení výrazně více uroselektivním alfa<sub>1A</sub>-blokátorem silodosinem.

© 2020, ČKS.

### Keywords:

Alpha blockers  
Benign prostatic hyperplasia  
Circulatory complications  
LUTS  
Silodosin  
Uroselectivity

## ABSTRACT

Urologic therapy with insufficiently selective alpha-blockers may be complicated by circulatory side effects, namely arterial hypotension and fluid retention. This tendency is markedly elevated in patients with cardiovascular disease. In this report two cases of serious circulatory complications in cardiac patients treated with alpha blocker tamsulosin for lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia are presented. In both cases the disappearance of side effects and normalization of clinical status was achieved after withdrawal of tamsulosin and its substitution by substantially more uroselective alpha<sub>1A</sub>-blocker silodosin.

## Úvod

Antagonisté  $\alpha_1$ -adrenergických receptorů ( $\alpha_1$ -blokátory) jsou skupinou látek, které inhibují kontrakci hladké svaloviny v různých orgánových systémech. V současné době jsou popsány tři podtypy postganglionárních excitačních  $\alpha_1$ -receptorů. Stimulace podtypu alfa<sub>1A</sub> zvyšuje tonus svěrače močového měchýře a prostaty, stimulace receptorů alfa<sub>1B</sub> vede ke zvýšení vaskulárního tonu a ke vzestupu krevního tlaku a receptory alfa<sub>1D</sub> ovlivňují napětí detruzoru močového měchýře.

Hlavními terapeutickými indikacemi  $\alpha_1$ -blokátorů je proto léčba arteriální hypertenze a omezení příznaků dolních močových cest (lower urinary tract symptoms, LUTS) při některých onemocněních močového ústrojí, nejčastěji při benigní hyperplazii prostaty.

Určitou nevýhodou těchto léků je poměrně častý výskyt nežádoucích účinků.

Zvláště při zahajování terapie bývá tendence k nadměrnému snížení krevního tlaku a k posturální hypotenzii. Pacienti mohou mít závratě, celkovou slabost a únavnost. V nejzávažnějších případech může dojít k náhlé ztrátě vědomí. K dalším nežádoucím účinkům  $\alpha_1$ -blokátorů patří reflexní tachykardie a retence tekutin, které se projevují palpitacemi, otoky, dušností a nárůstem tělesné hmotnosti. Tolerance  $\alpha_1$ -blokátorů je snížena u pacientů vyššího věku, kteří mají častěji nižší srdeční výdej, sníženou funkci baroreflexu a menší aktivitu systému renin-angiotenzin-aldosteron. K horší snášenlivosti  $\alpha_1$ -blokátorů u starších pacientů přispívají i poruchy renálních funkcí, častá polymorbidita a souběžná farmakoterapie. Obecně platí, že tendence k hypotenzii je zvýšena u stavů, které vedou ke snížení efektivního cirkulujícího objemu krve (dehydratace, postprandiální redistribuce krve do gastrointestinálního traktu po jídle či zvýšené termoregulační prokrvení kůže v horkém prostředí).<sup>1</sup>

Adresa pro korespondenci: MUDr. Petr Janský, Klinika kardiovaskulární chirurgie, Fakultní nemocnice v Motole, V Úvalu 84/1, 150 06 Praha 5, e-mail: petr.jansky@razdva.cz

Velkým přínosem pro léčbu pacientů se symptomatologickou hyperplazií prostaty je objev urospesifických alfa-blokátorů, jež působí v převážné míře na adrenergní receptory alfa<sub>1A</sub>. Tyto látky selektivně snižují napětí hladkého svalstva prostaty, a tím zmenšují tlak v prostatické části uretry. Důsledkem omezeného vlivu na receptory alfa<sub>1B</sub> je snížení výskytu hypotenze a dalších nežádoucích oběhových komplikací. Míra uroselektivity je však u jednotlivých léků rozdílná, což může mít velmi podstatné klinické důsledky.

## Kazuistiky

### Pacient 1

Dvaasedmdesátiletý muž, výška 176 cm, hmotnost 92 kg, BMI 29,7. V osobní anamnéze měl dvacet let arteriální hypertenzi, diabetes mellitus 2. typu a lehkou renální insuficienci. Echokardiograficky byly zjištěny normální rozměry srdečních oddílů, bez hypertrofie levé komory, lehce snížená systolická funkce levé komory s ejekční frakcí 50 %, porucha diastolického plnění 1. typu, bez chlopenní vady. Dlouhodobě byl léčen kombinací antihypertenzní medikací (perindopril 10 mg, amlodipin 5 mg, hydrochlorothiazid 25 mg), dále užíval rosuvastatin 20 mg a metformin 1 000 mg. Při ambulantních kontrolách byl oběhově plně kompenzován, bez subjektivních obtíží, s normálním objektivním nálezem. Krevní tlak (TK) v ordinaci se pohyboval v rozmezí 130–140/80–85 mm Hg, srdeční frekvence se nacházela mezi hodnotami 70–76 tepů/min. V roce 2016 se objevily mírné obstrukční příznaky močových cest (lehce prodloužená doba močení, častější mikce). Pacient začal užívat fytotherapeutikum, po kterém se subjektivně cítil lépe. V září 2019 však došlo ke zhoršení symptomatologie dolních močových cest (opožděný nástup mikce, prodloužená doba močení, nykturie). Urolog diagnostikoval benigní hyperplazii prostaty a zahájil léčbu α<sub>1</sub>-blokátorem tamsulosinem v dávce 0,4 mg denně. Krátce po nasazení medikace se objevila únavnost a občasná závrať. Krevní tlak při domácím měření výrazně kolísal, s hodnotami 110–140/70–80 mm Hg. V říjnu 2019 byla zjištěna mírná hypokalemie (3,7 mmol/l), a proto bylo vysazeno diuretikum. Ostatní medikace zůstala beze změny. Za dva týdny poté byl pacient hospitalizován pro ortostatickou synkopu. Při přijetí do nemocnice byl již při vědomí, opocný, srdeční frekvence byla 110/min, TK 95/60 mm Hg, byly přítomny známky kardiální dekompenzace (symetrické otoky do poloviny obou bérců, chrůpky při obou plicních bazích, tělesná hmotnost se zvýšila na 100 kg). V laboratorním vyšetření glykemie 6,6 mmol/l, kalium 3,8 mmol/l, urea 15,4 mmol/l, kreatinin 144 μmol/l.

Po zahájení intravenózní diuretické léčby furosemidem a úpravě perorální medikace (vysazení amlodipinu a tamsulosinu, redukce dávky perindoprilu na 5 mg denně) během několika dní ustoupily známky městnání a normalizoval se krevní tlak na stabilní hodnoty 120–130/80–85 mm Hg. Tělesná hmotnost se snížila na 94 kg. Po týdenní hospitalizaci byl pacient propuštěn oběhově kompenzován, s normálními hodnotami krevního tlaku a tepové frekvence (TK 120/80 mm Hg, TF 80/min). Při dimisi byla redukována antihypertenzní medikace – byl ponechán pouze perindopril v dávce 5 mg denně a furosemid 20 mg

denně. Tamsulosin byl nahrazen α<sub>1</sub>-blokátorem s výrazně vyšší uroselektivitou – silodosinem v dávce 8 mg denně.

Při ambulantní kontrole 14 dní po propuštění z nemocnice neměl pacient již žádné subjektivní obtíže, byl kardiálně kompenzován, bez známek retence tekutin. Oběhové parametry byly normalizovány (TK 130/80, SF 75/min). V laboratorních nálezech bylo zjištěno zlepšení renálních funkcí (kreatinin 120 μmol/l, urea 10,4 mmol/l) a normokalemie (4,0 mmol/l).

### Pacient 2

Pětapadesátiletý muž, výška 182 cm, váha 103 kg, BMI 31,1. V osobní anamnéze měl diabetes mellitus 2. typu, smíšenou hyperlipidemii, vředovou chorobu duodena a benigní hyperplazii prostaty. Dlouhodobě byl léčen atorvastatinem, fenofibrátem, ezetimibem, omeprazolem a α<sub>1</sub>-blokátorem tamsulosinem v dávce 0,4 mg denně.

V září 2019 byl hospitalizován pro akutní infarkt myokardu přední stěny. Přestože byla do šesti hodin od počátku příznaků provedena primární perkutánní koronární intervence ramus interventricularis anterior, došlo k postupnému rozvoji levostranného srdečního selhávání. Echokardiograficky byla zjištěna těžká hypokineze přední stěny, hrotu a mezikomorového septa s ejekční frakcí levé komory 30 %. Krevní tlak se v úvodu hospitalizace pohyboval v rozmezí 120–135/70–80 mm Hg. Podle současných doporučení pro léčbu srdečního selhání byla zahájena perorální léčba nízkými dávkami inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) (ramipril 1× 2,5 mg) a beta-blokátoru (metoprolol sukcinát 1× 12,5 mg). Při pokusu o postupné zvýšení dávek obou léků došlo k presynkopálnímu stavu, k dalším projevům ortostatické hypotenze při klidové hodnotě krevního tlaku 100/60 mm Hg. Přetrvávaly známky lehké levostranné srdeční insuficience. Po vysazení tamsulosinu a jeho nahrazení více uroselektivním silodosinem v dávce 8 mg denně došlo postupně k ústupu hypotenzních příznaků, takže bylo možno pacienta propustit do ambulantní péče. Během několika následujících týdnů byly při ambulantních kontrolách postupně zvyšovány dávky ACEI i beta-blokátoru, takže osm týdnů po propuštění z nemocnice bylo dosaženo denní dávky 10 mg ramiprilu a 100 mg metoprolol sukcinátu. Pacient byl plně oběhově kompenzován, bez projevů srdečního selhávání, bez hypotenzních příznaků, s hodnotou krevního tlaku 110/70 mm Hg.

## Diskuse

Alfa<sub>1</sub>-blokátory byly zavedeny do léčby arteriální hypertenze a benigní hyperplazie prostaty již před téměř 50 lety.<sup>2</sup> Snižují účinně krevní tlak, poskytují rychlou symptomatickou úlevu od příznaků LUTS a zpomalují progresi obtíží. Nežádoucí oběhové účinky krátkodobě působících léků (prazosin) však výrazně omezují jejich využití. Snaha o zlepšení kardiovaskulární tolerability a o zvýšení adherence k léčbě vedla k vývoji dlouhodobě účinkujících látek (terazosin, doxazosin). Přestože jejich snášenlivost je výrazně lepší, u části pacientů stále poměrně často dochází k nežádoucím kardiovaskulárním komplikacím.

V rozsáhlé americké studii ALLHAT, do které bylo zařazeno přes 40 000 rizikových hypertoniků ve věku nad 55

let, vedlo podávání doxazosinu v dávce 1–8 mg denně ve srovnání s chlorthalidonem (12,5–25 mg denně) ke zvýšení rizika manifestace kardiovaskulárních nežádoucích příhod o 25 %. Hospitalizace pro projevy srdečního selhání byly dokonce dvojnásobně častější (relativní riziko 2,04, 95% CI 1,79–2,32).<sup>3</sup>

Pro nepříznivé výsledky doxazosinu v této studii existuje několik možných vysvětlení. Pacienti léčení diuretikem dosáhli poněkud nižších hodnot systolického krevního tlaku. Negativně se mohly uplatnit tachykardizující účinky doxazosinu při absenci současné léčby beta-blokátorem. K častější diagnóze srdečního selhání přispěl vyšší výskyt periferních otoků ve srovnání s diuretickou léčbou. Určitou negativní roli mohly sehrát i možné profibrotické účinky doxazosinu.<sup>4</sup> V léčbě arteriální hypertenze  $\alpha_1$ -blokátory tedy zatím nejsou k dispozici přesvědčivé důkazy o pozitivním ovlivnění morbiditu a mortality z kardiovaskulárních příčin.

Z výše uvedených důvodů nezařazují současná doporučení pro léčbu arteriální hypertenze  $\alpha_1$ -blokátory mezi léky první volby.<sup>5</sup>

O vlivu  $\alpha_1$ -blokátorů na léčbu srdečního selhání je k dispozici málo informací.

Ve studii 642 pacientů se srdečním selháním nevedlo podávání prazosinu během několikaletého sledování ke snížení mortality ve srovnání s placebem.<sup>6</sup>

V retrospektivní studii 388 pacientů hospitalizovaných pro dekompenzaci srdečního selhání v letech 2002–2004 dostávalo 25 % nemocných  $\alpha_1$ -blokátor většinou pro benigní hyperplazii prostaty. Ti pacienti, kteří nebyli zároveň léčení beta-blokátorem, byli častěji rehospitalizováni pro zhoršení srdeční insuficience.<sup>7</sup>

Beta-blokátory spolu s ACEI, případně sartany, jsou základem současné medikamentózní léčby srdečního selhání. Současná doporučení zdůrazňují potřebu dosáhnout postupnou titrací co nejvyšších tolerovaných dávek těchto léků.<sup>8</sup>

Nadměrný pokles krevního tlaku je však častým limitujícím faktorem. Současné podávání neselektivních  $\alpha_1$ -blokátorů může tento problém ještě zhoršovat.

Velký posun v kvalitě léčby benigní hyperplazie prostaty znamenal objev urospecifických  $\alpha_{1A}$ -blokátorů (alfuzosin, tamsulosin, silodosin). I mezi těmito léky však existují významné rozdíly, jež jsou dány mírou uroselektivního působení. Metaanalýza publikovaná v roce 2008 prokázala významně nižší riziko kardiovaskulárních komplikací při léčbě tamsulosinem ve srovnání s neselektivním terazosinem a doxazosinem, ale i částečně uroselektivním alfuzosinem.<sup>9</sup>

Při podávání tamsulosinu však také existuje nezanedbatelné riziko hypotenze, zvláště v úvodní fázi léčby. Data z amerických soukromých zdravotních pojišťoven nalezla v souboru téměř 300 000 mužů ve věku 40–85 let zvýšené riziko hospitalizací pro těžkou hypotenzi v prvních osmi týdnech po zahájení léčby tamsulosinem.<sup>10</sup> U pacientů dlouhodobě léčených tamsulosinem bylo zaznamenáno také určité riziko těžké protražované hypotenze během operačních zákroků v celkové anestezii.<sup>11</sup>

Silodosin je  $\alpha_{1A}$ -blokátor s nejvyšším stupněm uroselektivity z dosud známých léků.<sup>12</sup>

Neovlivňuje klinicky významně tonus cévní stěny, a zvyšuje proto riziko nadměrného snížení krevního tlaku.

Výskyt oběhových komplikací při léčbě LUTS silodosinem je srovnatelný s placebem.<sup>13</sup> Silodosin je proto zvláště vhodný u pacientů, kteří mají z důvodu kardiovaskulární medikace nebo jiných faktorů zvýšené riziko hypotenze či jiných kardiovaskulárních nežádoucích účinků, i u nemocných, u nichž by mohla léčba LUTS snižovat účinnost či bezpečnost léčby přidruženého kardiovaskulárního onemocnění (nejčastěji arteriální hypertenze či srdečního selhání). Silodosin je také vhodnou alternativou v případech, kdy se vyskytly oběhové komplikace při léčbě jinými  $\alpha_1$ -blokátory.

## Závěr

Terapie  $\alpha_1$ -blokátory představuje důležitou styčnou plochu mezi kardiologií a urologií.

U kardiaků, kteří potřebují tyto léky ke zmírnění symptomů dolních močových cest, je namísto zvýšená opatrnost vzhledem k poměrně častému výskytu nežádoucích oběhových účinků. Uvedené případy demonstrují nutnost preferovat u těchto pacientů  $\alpha_1$ -blokátory s vysokou mírou uroselektivity, které nezvyšují riziko rozvoje arteriální hypotenze či zhoršení srdečního selhání a neovlivňují negativně kardiologickou léčbu.

## Odkaz na článek online

<http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=130&pid=1380>

## Literatura

1. M. M. Barendrecht, R.P. Koopmans R.P., J.J.M.C.H. de la Rosette, M.C. Michel, Treatment of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: the cardiovascular system, *BJU International* 95 (Suppl. 4) (2005) 19–28.
2. M. Caine, A. Pfau, S. Perlberg, The use of alpha-adrenergic blockers in benign prostatic obstruction, *British Journal of Urology* 48 (1976) 255–263.
3. 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), *Journal of the American Medical Association* 283 (2000) 1967–1975.
4. S.Y. Shin, G.Y.H. Lip, Are alpha-adrenergic receptor antagonists beneficial to prevent heart failure?: alpha-adrenergic receptor antagonists revisited, *JACC. Heart Failure* 6 (2018) 926–927.
5. B. Williams, G. Mancina, W. Spiering, et al., 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society for Hypertension (ESH), *European Heart Journal* 39 (2018) 3021–3104.
6. J. N. Cohn, D. G. Archibald, S. Ziesche, et al., Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study, *New England Journal of Medicine* 314 (1986) 1547–1552.
7. A.S. Dhaliwal, G. Habib, A. Deswal, et al., Impact of Alpha 1-Adrenergic Antagonist Use for Benign Prostatic Hypertrophy on Outcomes in Patients With Heart Failure, *American Journal of Cardiology* 104 (2009) 270–275.
8. P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D. Anker, et al., 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and

treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *European Heart Journal* 37 (2016) 2129–2200.

9. J. C. Nickel, S. Sander, T. D. Moon, A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of alpha-adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia, *International Journal of Clinical Practice* 62 (2008) 1547–1559.
10. S. T. Bird, Joseph A C Delaney, J. M. Brophy, Tamsulosin treatment for benign prostatic hyperplasia and risk of severe hypotension in men aged 40–85 years in the United States: risk window analyses using between and within patient methodology, *British Medical Journal* 347 (2013) f6320.
11. D. Kumar, F. Anis Khan, Tamsulosin-induced severe hypotension during general anesthesia: a case report, *Journal of Medical Case Reports* 4 (2010) 365–367.
12. M. Rossi, T. Roumeguère, Silodosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Drug Design, Development and Therapy* 4 (2010) 291–297.
13. G. Novara, C.R. Chapple, F. Montorsi, A pooled analysis of individual patient data from registrational trials of silodosin in the treatment of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS) suggestive of benign prostatic hyperplasia (BPH), *British Journal of Urology International* 114 (2014) 427–433.



## CURRICULUM VITAE

**MUDr. Petr Janský** promoval na Fakultě dětského lékařství Univerzity Karlovy v Praze v roce 1986. Pracuje jako kardiolog na Klinice kardiovaskulární chirurgie Fakultní nemocnice v Motole.