

# Leczenie farmakologiczne łagodnego rozrostu gruczołu krokowego

**Praca specjalizacyjna - Farmacja apteczna**

**mgr farm. Dawid Szymczyk**

Skarżysko-Kamienna, 2023

## Spis Treści

Wstęp .....	1
Budowa i funkcje gruczołu krokowego .....	1
Etiologia łagodnego rozrostu gruczołu krokowego .....	2
Objawy łagodnego rozrostu gruczołu krokowego .....	3
Inhibitory 5 - $\alpha$ - reduktazy .....	5
Finasteryd .....	5
Dutasteryd .....	6
Antagoniści receptorów $\alpha_1$ .....	8
Prazosyna .....	8
Doksazosyna .....	9
Terazosyna .....	10
Urapidyl .....	10
Silodosyna .....	11
Tamsulozyna .....	12
Inhibitory fosfodiesterazy - 5 .....	13
Tadalafil .....	13
Bibliografia .....	15

# Wstęp

Łagodny rozrost gruczołu krokowego (BPH – Benign Prostatic Hyperplasia) jest schorzeniem występującym u mężczyzn, przeważnie po zakończeniu 50 roku życia. Na pierwsze objawy z tym związane uskarża się już ok. 50% pacjentów w tym wieku. Co dekadę odsetek ten rośnie, by po 80 rż utrzymywać się na stałym poziomie – ok 80%. (Briganti A. i in. 2009).

W mojej pracy specjalizacyjnej, po krótkim opisanu roli prostaty i przyczyn jej przerostu, skupię się na powszechnie stosowanym leczeniu farmakologicznym. Używa się tu leków należących do inhibitorów 5 -  $\alpha$  - reduktazy steroidowej, antagonistów receptorów  $\alpha_1$  - adrenergicznych i inhibitora fosfodiesterazy – 5 (tadalafil). Towarzysząco mogą wystąpić objawy ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS - Lower Urinary Tract Symptoms), tj nietrzymanie moczu. Lekiem łagodzącym te dolegliwości jest mirabegron.

## Budowa i funkcje gruczołu krokowego

Gruczoł krokowy umiejscowiony jest w miednicy, tuż obok dna pęcherza moczowego. Otacza cewkę moczową tworząc przestrzeń do połączenia się z nią nasieniowodów i pęcherzyków nasiennych. Miąższ gruczołu stanowią mięśnie gładkie, tkanka łączna i obszary gruczołowe. Obejmuje go torebka złożona z włókien elastyny, kolagenu oraz mięśni gładkich. Stabilność mechaniczną zapewniają mu oparcie jego górnej części o szyję (dolną część) pęcherza oraz mięśnie dna miednicy i jej więzadła zaczepiające się o pobliskie kości. W budowie prostaty można wyróżnić 3 części: przejściową, centralną i obwodową. Pierwsza z nich jest najbardziej zbliżona do cewki moczowej i jej połączenia z podstawą pęcherza moczowego. To jej właśnie dotyczy rozrost, a umiejscowienie warunkuje problemy z oddawaniem moczu (poprzez zmniejszenie drożności ujścia pęcherza).

Prostata produkuje lekko zasadowy płyn, który z plemnikami wytwarzanymi przez komórki Sertoliego w jądrach i kwaśną wydzieliną pęcherzyków nasiennych wchodzi w skład

męskiego nasienia. Obserwowane tutaj wyrównanie pH wydzieliny zwiększa żywotność i ruchliwość plemników. Za funkcje wydzielnicze gruczołu odpowiadają trzy rodzaje komórek (Long i in., 2005):

- Luminalne - produkują kalikreinę 2, kwaśną fosfatazę sterczową (PAP), swoisty antygen sterczowy (PSA)
- Podstawne - produkują cytokeratyny, jedne z markerów raka prostaty
- NE - warunkują ekspresję m.in. wazoaktywnego peptydu jelitowego (VIP), serotoniny, kalcytoniny, bombazyny

## **Etiologia łagodnego rozrostu gruczołu krokowego**

Przyczyn łagodnego rozrostu gruczołu krokowego można upatrywać w różnych procesach etiologicznych tj. przewlekłe stany zapalne, predyspozycje genetyczne, zmiany hormonalne, otyłość, niekorzystny wskaźnik WHR (waist-to-hip ratio, stosunek obwodu talii do obwodu bioder), podwyższony poziom insuliny. Najlepiej przebadaną ścieżką jest ta uwzględniająca wpływ dihydrotestosteronu (DHT). Hormon uwalniający hormon luteinizujący (LH-RH) z podwzgórza pobudza przysadkę do produkcji hormonu luteinizującego (LH). Ten z kolei zwiększa ilość testosteronu wyzwalanego przez komórki Leydiga w jądrach. W sterczu pod wpływem enzymu 5 -  $\alpha$  - reduktazy testosteron przekształca się w DHT. Oddziałuje on na miejscowe receptory androgenowe, powoduje proliferację komórek, przyczynia się do rozrostu gruczołu krokowego. Jednocześnie uaktywniają się dwa czynniki wzrostu:

- EGF (epidermal growth factor, czynnik wzrostu nabłonka) - wspomagający procesy proliferacyjne
- TGF- $\beta$  (transforming growth factor, transformujący czynnik wzrostu beta) - hamujący procesy apoptozy

Obok 5 -  $\alpha$  - reduktazy, kolejnym enzymem wykazującym pewne znaczenie w patogenezie BPH jest aromataza. Działa ona głównie poprzez regulację wydzielania estradiolu z tkanki tłuszczowej wpływając na jego syntezę z androstendionu lub testosteronu. Mając

na względzie to, że mężczyźni wraz z wiekiem mają tendencję do gromadzenia tłuszczu, stężenie estradiolu w organizmie zaczyna rosnąć, a testosteronu maleć. Komórki prostaty posiadają dwa rodzaje receptorów estrogenowych, których pobudzenie wywołuje przeciwstawne do siebie efekty:

- Receptor ER- $\alpha$ : pobudzenie przez estradiol nasila BPH i zmiany zapalne
- Receptor ER- $\beta$ : pobudzenie przez estradiol hamuje BPH i zmiany zapalne

Istnieją badania, które wiążą przewlekłe zapalenie prostaty z jej rozrostem. U pacjentów z tą zależnością, leczenie farmakologiczne BPH jest mniej skuteczne. Czynnikiem wywołującym zmiany zapalne w obrębie gruczołu krokowego mogą być infekcje bakteryjne (*Neisseria gonorrhoea*, *Treponema pallidum*, *Escherichia Coli*), wirusowe (cytomegalowirus, wirus brodawczaka ludzkiego, wirus opryszczki), zespół metaboliczny, choroby autoimmunologiczne. (Gandaglia i in., 2013)

## **Objawy łagodnego rozrostu gruczołu krokowego**

Obraz objawów BPH obejmuje trzy współistniejące ze sobą procesy:

- Zwiększenie rozmiaru prostaty (nacisk na przewody odprowadzające mocz z pęcherza)
- Zwiększenie napięcia mięśni szyi pęcherza, cewki moczowej i samej powiększonej już prostaty (w wyniku pobudzenia receptorów  $\alpha_1$ )
- LUTS (lower urinary tract syndrome) - zespół dolegliwości w obrębie dolnych dróg moczowych

Dwa pierwsze podpunkty powodują u pacjentów problemy z opróżnianiem pęcherza moczowego. Skarżą się wtedy na oddawanie moczu kroplami, przerywany i zwężony strumień, uczucie niecałkowitego opróżnienia pęcherza, trudności w inicjacji mikcji i wydłużenie jej czasu. Z powodu nacisku na pęcherz przez prostatę, do usunięcia nagromadzonego moczu potrzebna jest większa siła niż zazwyczaj. Mięsień wypieracz pęcherza ulega przerostowi i osłabieniu, powstają w nim uchyłki. Objawia się

to częstomoczem i nagłym parciem. Dodatkowo pacjent może odczuwać ból (zwiększone ciśnienie w pęcherzu) i pieczenie (tendencja do zakażeń bakteryjnych).

Trzy wymienione powyżej składowe objawów nie muszą występować równocześnie. Zdarza się, że powiększona prostata nie wywołuje problemów z mikcją i odwrotnie - są przypadki zatrzymania moczu przy niewielkim przeroście gruczołu krokowego. Dlatego też chory nie zawsze zdaje sobie sprawę z prawidłowej przyczyny swojego schorzenia, do stwierdzenia którego potrzebny jest wywiad lekarski i badanie przedmiotowe.

# Inhibitory 5 - $\alpha$ - reduktazy

Enzym 5 -  $\alpha$  - reduktaza przekształca testosteron do dihydrotestosteronu (DHT), który to kumuluje się w komórkach gruczołu krokowego i odpowiada za jego rozrost. Za objawy kliniczne BPH odpowiedzialna jest II izoforma enzymu, której ilość w organizmie jest ograniczona. Istnieją jeszcze izoformy I (obecna m.in. w wątrobie) i III (rak gruczołu krokowego). Do tej grupy leków należą dutasteryd i finasteryd.

## Finasteryd

Hamuje wyłącznie typ II enzymu 5 -  $\alpha$  - reduktazy. Stosuje się go wtedy, gdy rozmiar gruczołu krokowego przekracza 40ml. Badania wykazały, że w porównaniu do placebo, po roku stosowania, znacznie zwiększa on drożność pęcherza moczowego, zmniejszając częstość takich objawów jak nykturia i częstomocz. Po trzech latach monoterapii redukuje wielkość prostaty o 27% w stosunku do jej objętości przy rozpoczęciu leczenia. Na pełne efekty terapeutyczne trzeba czekać od 3 do 6 miesięcy. Stosuje się preparaty łączone finasterydu z tamsulozyną lub doksazosyną. Przyczynia się to do szybszej poprawy stanu pacjenta niż w przypadku, gdy każdy z tych leków podawany byłby osobno. Wykazano, że dzieje się to już przy rozmiarach prostaty przekraczających 25ml. (Tacklind J. i in., 2012)

Badano wpływ finasterydu na rozwój raka prostaty, a co za tym idzie, także działanie na poziom PSA (swoistego antygenu sterczowego). Wykazano, że zmniejsza on mikroskopijne zmiany rakowe i ogranicza rozwój nowotworu w jego wstępnej fazie. Może zafałszować wyniki PSA u niezdiagnozowanych pacjentów onkologicznych. Poziom swoistego antygenu sterczowego, który wskazuje na obecność raka gruczołu krokowego jest wyższy od 4ng/ml. Przy jednoczesnym leczeniu finasterydem współczynnik ten może być nawet o 50% niższy. (Thomson i in., 2003)

Najpoważniejsze działania niepożądane obejmują zaburzenia funkcji seksualnych. Są to obniżenie libido, zaburzenia ejakulacji i impotencja. U niektórych obserwuje się większe tendencje do depresji. (Garcia-Argibay i in., 2022)

Dużym polem do dyskusji jest zastosowanie finasterydu w łysieniu u kobiet i mężczyzn. Hamuje on DHT, co powoduje zwiększenie produkcji insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1). Do jego ekspresji potrzebny jest peptyd CGRP (calcitonin gene related peptide), który to pobudza wzrost włosów przez aktywację receptorów androgenowych. Wykazano pozytywny wpływ 0,005% i 0,25% roztworów finasterydu na porost włosów. Co ciekawe, w wyniku tej terapii zwiększa się ich ilość, ale nie długość. (Iamsung W. i in., 2020)

## **Dutasteryd**

Hamuje, w podobnym stopniu, obie izoformy 5 -  $\alpha$  - reduktazy. Jego skuteczność w redukcji poziomu DHT jest niemal stuprocentowa. W półrocznym badaniu u pacjentów zażywających dziennie 0,5mg dutasterydu poziom DHT u 10% badanych utrzymywał się poniżej 10pg/ml. Dla porównania, podając 5mg finasterydu przez ten sam okres, uzyskano odpowiedź < 50pg/ml tylko u 9%. Terapia łączona z tamsulozyną przynosi lepsze efekty pod kątem redukcji objawów BPH i poziomu DHT. Zaobserwowano jednak większe ryzyko wystąpienia zaburzeń funkcji seksualnych. (Keam i in., 2008)

Na PSA wpływa w podobnym stopniu co finasteryd. W obawie przed zafałszowaniem jego poziomu, należy przed rozpoczęciem terapii BHT wykonać badania w kierunku raka gruczołu krokowego. Wyjściowe stężenie PSA osiągnane jest dopiero po pół roku po zakończeniu leczenia. W badaniach in vitro na liniach komórkowych ludzkiego raka prostaty wykazano zahamowanie wzrostu komórek nowotworowych. Potrzeba więcej danych, by stwierdzić też tą zależność in vivo. Teoretycznie, w raku prostaty ekspresja izoformy I enzymu rozkładającego DHT jest większa niż izoformy II. Dutasteryd jako inhibitor obu powinien więc mieć tu silniejsze działanie niż finasteryd. Tymczasem w grupie 192 badanych, rutynowa biopsja prostaty wykazała raka u 19%, w grupie placebo 25%. U każdego z nich



potwierdzono wcześniej obecność nowotworu za pomocą rezonansu magnetycznego. (Obinata i in., 2022)

W przeglądzie systematycznym Herz-Ruelas M.E. i in. porównano ze sobą efektywność dwóch dróg podania dutasteredu w leczeniu łysienia androgenowego. Dla drogi doustnej oceniono średnią zmianę w poroście włosów na 15,92 włosów/cm<sup>2</sup>, natomiast dla podania śródskórnego - 7,9 włosów/cm<sup>2</sup>. Użyte w przeglądzie badania dot. podania śródskórnego mogą nie być stronicze, co wymusza konieczność dalszych analiz w przyszłości.

W badaniach klinicznych III fazy działania niepożądane niezwiązane z terapią (tj. infekcje górnych dróg oddechowych, nosa, gardła, ucha, ból mięśni) były łagodne i szybko przemijające. O dobrej tolerancji leku świadczy fakt, że specyficzne nieprawidłowe reakcje organizmu na niego stwierdzono tylko u 19% badanych. Po dłuższym leczeniu pojawiają się zaburzenia funkcji seksualnych: zmniejszone libido, impotencja, zmniejszenie ejakulacji. (Obinata i in., 2022)

# Antagoniści receptorów $\alpha_1$

Receptory  $\alpha_1$  należą do klasy receptorów metabotropowych – czyli działających przez przekaźniki wewnątrzkomórkowe (białko G). Pobudzenie  $\alpha_1$  na błonie postsynaptycznej pobudza białko  $G_q$ . Difosforan fosfatydyloinozytolu ( $PIP_2$ , fosfolipid błony komórkowej) ulega rozszczepieniu z wytworzeniem trifosforanu inozytolu ( $IP_3$ ) i diacyloglicerolu (DAG). Na drodze tych przemian wzrasta aktywność fosfolipazy C.

Wyróżniamy 3 podtypy receptorów  $\alpha_1$  (Docherty, 2019):

- $\alpha_{1A}$  - obecne w mięśniówce gładkiej naczyń krwionośnych, gruczole krokowym; odpowiadają na bodziec wolno, z dużą częstotliwością
- $\alpha_{1B}$  - spośród trzech podtypów wywołują największą rolę w działaniu naczyniokurczącym
- $\alpha_{1D}$  - odpowiadają na bodziec szybko, z małą częstotliwością, dominują w pęcherzu moczowym

W leczeniu BHP używa się leków nioselektywnych względem podtypów  $\alpha_1$  (doksazosyna, prazosyna, terazosyna, urapidyl) oraz selektywnych (silodosyna, tamsulozyna).

## Prazosyna

Działa antagonistycznie na wszystkie 3 podtypy receptora  $\alpha_1$ . Została wprowadzona do leczenia w 1976r w USA. Już wtedy znano jej mechanizm działania i rolę w terapii nadciśnienia tętniczego. Zaobserwowano również efekt addycyjny w połączeniu z metyldopą, klonidyną, diuretykami czy  $\beta$  - adrenolitykami. W Polsce obecnie nie ma w obrocie żadnego preparatu z tą substancją czynną. W Wielkiej Brytanii wskazaniami do stosowania prazosyny są: nadciśnienie, choroba Raynaud'a, BPH i zawał serca. (Koch-Weser J. i in., 1979)

Łączy się z receptorem  $\alpha_{1A}$  w mięśniówce gładkiej prostaty i pęcherza moczowego. Powoduje rozluźnienie mięśni i ułatwia przepływ moczu. Przyczynia się do apoptozy zmienionych nowotworowo komórek prostaty. Dzieje się to na drodze mechanizmów innych niż interakcja z receptorami układu adrenergicznego. Zatrzymuje cykl komórkowy na etapie faz G2/M. Nieco inaczej prazosyna zachowywała się w stosunku do linii ludzkich komórek śródbłonna żyły pępowinowej (HUVEC – Human Umbilical Vascular Endothelial Cells). Wywołuje cykl zaprogramowanej śmierci komórki zwany anoikis. Polega on za zahamowaniu adhezji komórek (zależnej od VEGF) do substancji międzykomórkowej lub innych komórek. (Chun-Hou L. i in., 2011)

Coraz większego znaczenia nabiera zastosowanie off - label tej substancji w leczeniu zespołu stresu pourazowego (ang. PTSD – Post Traumatic Stress Disorder). Ze względu na lipofilowy charakter przenika przez barierę krew - mózg i hamuje objawy ze strony układu adrenergicznego związane ze strachem. W badaniach używano dawek w zakresie 1 – 16mg dziennie przez okres do miesiąca. Wykazano znaczącą poprawę jakości snu, zmniejszenie ilości koszmarów i stanów lękowych i ograniczenie, często współistniejącej z PTSD, zależności alkoholowej. (Green B., 2014)

Najważniejsze działania niepożądane do zaburzenia równowagi i omdlenia, które mają miejsce najczęściej już po pierwszej przyjętej dawce. Rzadziej występują zamglone widzenie, uczucie zatkanego nosa, zawroty głowy, biegunka lub zaparcia, depresja.

## **Doksazosyna**

Na rynku występuje pod postacią tabletek o natychmiastowym uwalnianiu i kapsułek o kontrolowanym uwalnianiu (GITS – Gastrointestinal Therapeutic System). Obie formy są tak samo skuteczne w leczeniu nadciśnienia tętniczego i objawów BPH. System GITS posiada jednak pewną przewagę nad klasycznym: (Goldsmith D.R. i in., 2005)

- W zakresie dawek 4 - 8mg dziennie zapewnia mniejsze wahania stężenia leku we krwi niż tabletki (zakres 1 – 16mg dziennie)
- Zapobiega zjawisku nagłej hipotensji po pierwszej dawce leku

- Lepiej zmniejsza w nocy skurczowe ciśnienie tętnicze niż formy klasyczne

Jako efekt plejotropowy działania doksazosyny można wymienić wpływ na cholesterol. Jej niektóre wątrobowe produkty transformacji mają właściwości antyoksydacyjne, co zapobiega utlenieniu LDL. Pobudza również procesy zwiększające syntezę HDL. (Wykretowicz A. i in., 2008)

## Terazosyna

Posiada długi okres półtrwania wynoszący 12 godzin (dla porównania, doksazosyna – 16), co umożliwia podanie raz dziennie. Wydłuża się on o 2h u osób starszych, u których klirens osocza jest wolniejszy. Po 24h od podania obniża skurczowe ciśnienie tętnicze mierzone w pozycji leżącej od 4,7 do 8,8mmHg. Nie ma wpływu na tętno. U pacjentów z przerostem prostaty, podanie raz dziennie 5mg zmniejsza o 63% występowanie takich dolegliwości jak uczucie niepełnego opróżnienia pęcherza, słaby przepływ moczu, problemy z inicjacją oddawania moczu, przerywany strumień. Podobnie jak doksazosyna, wywiera wpływ na cholesterol. Zmniejsza jego poziom całkowity, LDL, VLDL i triglicerydów oraz zwiększa HDL. (Achari R. i in., 1992)

Przeprowadzono badania, w których udowodniono korzystny efekt terazosyny w takich chorobach przewodu pokarmowego jak wrzody żołądka czy wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Działa ochronnie na komórki, niweluje ryzyko ich apoptozy, zmniejsza stres oksydacyjny i wydzielanie cytokin prozapalnych, nasila glikolizę. (Jingjing L. i in., 2022)

## Urapidyl

Tak jak wszystkie  $\alpha_1$  blokery, urapidyl w postaci doustnej może być stosowany w łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniu tętniczym. W Polsce zarejestrowane są preparaty do wstrzyknięć dożylnych, które znajdują zastosowanie w leczeniu przełomu nadciśnieniowego, ciężkiego, opornego nadciśnienia, nadciśnienia okołoperacyjnego, stanu przedzucawkowego. Wiąże się z to z jego przenikaniem przez barierę krew - mózg, gdzie wywiera ośrodkowe działanie obniżające ciśnienie działając agonistycznie na receptor 5-HT<sub>1A</sub>.

Zmniejsza się przez to wyrzut serotoniny i transmisja noradrenergiczna.  
(AS KALCEKS, 2022)

W grupie 309 badanych z nadciśnieniem i współistniejącą cukrzycą i/lub dyslipidemią wykazano korzystne dodatkowe działania terapeutyczne w zakresie dawek urapidylu 60-120mg/dzień. Po jednym i czterech miesiącach zaobserwowano znaczący spadek poziomu hemoglobiny glikowanej i wolnej glukozy we krwi. Wpływ na profil lipidowy jest taki sam jak opisany wyżej przy terazosynie. (Buch J., 2010)

Okazał się skuteczny w zmniejszeniu objawów BPH, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Poprawia przepływ moczu w pęcherzu neurogennym (nieprawidłowe unerwienie wypieracza lub zwieracza pęcherza). W sytuacjach, gdy mięsień wypieracz jest niereaktywny, lepiej sprawdza się terapia łączona z lekiem cholinergicznym. (Buch J., 2010)

## **Silodosyna**

W odróżnieniu do antagonistów nieselektywnych, jest stosunkowo nowym lekiem, wprowadzonym do obrotu wpierw w 2006 roku w Japonii, a dopiero potem w USA i Europie. Ze wszystkich opisywanych przeze mnie leków z tej grupy działa najsilniej na podtyp  $\alpha_{1A}$  (nawet 38x mocniej niż tamsulozyna). Jednocześnie, jej powinowactwo do  $\alpha_{1B}$  i  $\alpha_{1D}$  jest niewielkie. Z mechanizmu działania wynika silny wpływ na redukcję objawów przerostu prostaty, bez ogólnego efektu naczynioskurczowego i płynących z niego działań niepożądanych. W badaniach zaobserwowano efekt addycyjny po dołączeniu do terapii sildenafilu, tadalafilu lub doksazosyny. Co ciekawe, przy zmianie leku z silodosyny na doksazosynę u 38,3% badanych pacjentów objawy uległy pogorszeniu. (Jindan L. i in., 2022)

Jednym z objawów ze strony układu moczowego w BPH jest nietrzymanie moczu. W tym konkretnym wskazaniu zwykle stosuje się mirabegron. Przeprowadzono doświadczenia, w których grupa zażywająca silodosynę z fezoterodyną wykazywała bardziej efektywne złagodzenie pęcherza nadreaktywnego niż grupa mirabegronu. (Jindan L. i in., 2022)

Najczęstszym działaniem niepożądanym są zaburzenia ejakulacji. Występują również zawroty, ból głowy i biegunka, jednak z podobną częstotliwością co w grupie placebo. Bez obaw można stosować silodosynę w towarzystwie leków na nadciśnienie. Nie wykazano zwiększonego ryzyka hipotonii ortostatycznej. (Villa L. i in., 2019)

## **Tamsulozyna**

Podobnie jak silodosyna, należy do selektywnych antagonistów receptora  $\alpha_1$ . Ma 20 - 38x większe powinowactwo do podtypu  $\alpha_{1A}$  niż do  $\alpha_{1B}$ . Została wprowadzona na rynek w USA w 1997 roku jako wydawana z przepisu lekarza, a od 2010 dostępna tam bez recepty. Przegląd Cochrane, obejmujący łącznie 3418 mężczyzn z 14 randomizowanych badań klinicznych wykazał, że tamsulozyna łagodzi objawy przerostu prostaty z siłą nie większą niż pozostałe  $\alpha_1$  - blokery (Drug and Therapeutics Bulletin, 2010). Ponadto, działa porównywalnie do wyciągów z palmy sabalowej (Tong C. i in., 2020), i silniej od oleju z pestek dyni (Zerfatjou N. i in., 2021).

Wykonano przegląd systematyczny, w którym przedstawiono efekty terapii tamsulozyną u kobiet z problemami z mikcją. W porównaniu do placebo, wykazano znaczną poprawę w przepływie moczu. Parametry urodynamiczne były porównywalne z grupą stosującą wyłącznie solifenacynę oraz łącznie tamsulozynę i tolterodynę. (Zhang H.L. i in., 2017)

Najczęstsze działania niepożądane to zawroty głowy i zaburzenia ejakulacji. Bardzo rzadko występują niedociśnienie ortostatyczne, przewlekłe zmęczenie, nieżyt nosa. (Adamed, 2021). Tamsulozyna może się również przyczyniać do rozwoju demencji. (Duan Y. i in., 2018)

# Inhibitory fosfodiesterazy - 5

W organizmie ludzkim występuje wiele izoform fosfodiesterazy (PDE). W tkankach gruczołu krokowego jest ich aż osiem (izoforma 1, 2, 4, 5, 7, 8, 9, 10). Inhibicja PDE-5 zmniejsza napięcie mięśnia wypieracza pęcherza i mięśni gładkich prostaty. Dzieje się to poprzez pobudzenie syntezy tlenku azotu (NO), który przyczynia się do rozkładu trifosforanu guanozyny (GTP) do cyklicznego monofosforanu guanozyny (cGMP) i zwiększenia jego stężenia w komórce. Początkowo leki z tej grupy badano w kierunku leczenia nadciśnienia tętniczego i dusznicy bolesnej (sildenafil). Odkrycie wpływu tlenku azotu na ciała jamiste prącia przyczyniło się do zarejestrowania sildenafilu w leczeniu zaburzeń erekcji. Na rynek zaczęły wchodzić jego pochodne: tadalafil, awanafil i wardenafil. Dopiero w 2011 roku FDA zarejestrowała tadalafil w leczeniu dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) towarzyszących BPH. PDE5 ma niemal identyczną sekwencję budujących go aminokwasów co PDE6, dlatego też większość inhibitorów PDE5 hamuje też PDE6. (Monica F.Z. i in., 2019)

- PDE5 - występuje w tkankach pęcherza moczowego, prostaty, mięśniach gładkich naczyń krwionośnych, jądrach, płytkach krwi
- PDE6 – kontroluje fosfotransdukcję (przemianę fotonów światła w sygnały elektryczne) w czopkach i pręcikach; jego hamowanie prowadzi do zaburzeń widzenia i nadwrażliwości na światło

## Tadalafil

Spośród innych przedstawicieli swojej grupy odznacza się bardzo wysokim stosunkiem PDE5/PDE6, co czyni go niemalże selektywnym antagonistą izoformy 5 enzymu. Dodatkowo wykazuje również dłuższy okres półtrwania (17,5 – 36h). Przeprowadzono wiele badań wskazujących jego rolę w zmniejszeniu przerostu prostaty i objawów LUTS w porównaniu do placebo i tamsulozyny. Metaanaliza wskazuje, że tadalafil ma podobną efektywność do tamsulozyny w kierunku leczenia BPH z LUTS. Dodatkowym jego atutem

jest korzystny wpływ na sprawność seksualną, gdy przytoczony  $\alpha_1$  - bloker wywiera efekt przeciwny. (Sebastianelli A. i in., 2020)

Na ogół jest dobrze tolerowany. Najczęściej pacjenci skarżą się na bóle mięśni, głowy, pleców, infekcje górnych dróg oddechowych, przekrwienie śluzówki nosa i jego zapalenie. Sporadycznie może wystąpić priapizm i nagła utrata słuchu. Przeciwwskazaniem do stosowania leku jest równoczesne stosowanie azotanów. (Sun Pharmaceutical, 2023)



# Bibliografia

- Achari R., Laddu A.: Terazosin: A New Alpha Adrenoceptor Blocking Drug, *J Clin Pharmacol* 1992;32:520-523
- Borkowski A.: *Urologia. Podręcznik dla studentów medycyny*, PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2008, str. 169-174
- Briganti A., Capitanio U., Suardi N., Gallina A., Salonia A., Bianchi M., Tutolo M., Di Girolamo V., Guazzoni G., Rigatti P., Montorsi F.: Benign Prostatic Hyperplasia and Its Aetiologies, *European Urology Supplements* 8 (2009), str. 865-871
- Buch J.: Urapidil, a Dual-Acting Antihypertensive Agent: Current Usage Considerations, *Adv Ther* (2010), 27(426):426-443
- CHPL leku *Adatam*, Adamed 2021
- CHPL leku *Tadalafil SUN*, Sun Pharmaceutical 2023
- CHPL leku *Urapidil KALCEKS*, AS KALCEKS 2022
- Chun-Hou L., Jin-Hwa G., Shih-Chieh C., Hong-Jeng Y.: Anti-Androgenic Effects and Mechanism of Prazosin, *The Prostate* 71:976-984(2011)
- Docherty J.R.: The pharmacology of  $\alpha_1$  - adrenoceptor subtypes, *European Journal of Pharmacology* 855 (2019), str. 305-320
- Duan Y., Grady J.J., Albertsen P.C., Wu Z.H.: Tamsulosin and the risk of dementia in older men with benign prostatic hyperplasia, *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018;1-9
- Gandaglia G., Briganti A., Gontero P., Mondaini N., Novara G., Salonia A., Sciarra A., Montorsi F.: The role of chronic prostatic inflammation in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia (BHP), *BJU International* 2013
- Garcia-Argibay M., Hiyoshi A., Fall K., Montgomery S.: Association of 5 $\alpha$ -Reductase Inhibitors With Dementia, Depression and Suicide, *JAMA Network Open*, 2022,5(12):e2248135
- Goldsmith D.R., Plosker G.L.: Doxazosin Gastrointestinal Therapeutic System - A Review of its Use in Benign Prostatic Hyperplasia, *Drugs* 2005; 65(14):2037-2047
- Green B.: Prazosin in the Treatment of PTSD, *Journal of Psychiatric Practice* vol. 20, No.4, 2014
- Herz-Ruelas M.E., Alvarez-Villalobos N.A., Millan-Alanis J.M., De Leon-Gutierrez H., Ocampo-Garza S.S., Gomez-Flores M., Grimalt R.: Efficacy of Intralesional and Oral Dutasteride in the Treatment of Androgenetic Alopecia: A Systematic Review, *Skin Appendage Disord* 2020;6:338-345
- Iamsung W., Leerunyakul K., Suchonwanit P.: Finasteride and Its Potential for the Treatment of Female Pattern Hair Loss: Evidence to Date, *Drug Design, Development and Therapy* 2020: 14 str. 951-959
- Jindan L., Xiao W., Liping X.: Evolving Role of Silodosin of the Treatment of Urological Disorders - A Narrative Review, *Drug Design, Development and Therapy* 2022:16,2861-2884

- Jingjing L., Wenyang Z., Chun L., Tongyu W., Liang H., Zhuozhou H., Xiangxiang L., Jing Z., Xinping C.: Terazosin Stimulates Pkg1 to Remedy Gastrointestinal Disorders, *Int. J. Mol. Sci.* 2022,23,416
- Keam S.J., Lesley J.S.: Dutasteride - A Review of its Use in the Management of Prostate Disorders, *Drugs* 2008, 68 (4): 463-485
- Koch-Weser J., Graham R.M., Pettinger W.A.: Drug Therapy - Prazosin, *The New England Journal Of Medicine*, 1979
- Korbut R.: *Farmakologia*, PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2017, str. 28, 29, 51, 451-453
- Long R.M., Morrissey C., Fitzpatrick J M., Watson R.W.G.: Prostate epithelial cell differentiation and its relevance to the understanding of prostate cancer therapies, *Clinical Science* 2005
- Monica F.Z., De Nucci G.: Tadalafil for the treatment of benign prostatic hyperplasia, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2019
- Obinata D., Nakahara K., Yoshizawa T., Mochida J., Yamaguchi K., Takahashi S.: Characteristics of prostate biopsy in patients under the dutasteride treatment, *Medicine* 2022;101:44(e31658)
- OTC tamsulosin for benign prostatic hyperplasia, *Drug and Therapeutics Bulletin (DTB)*, vol 48, no 10, 2010
- Sebastianelli A., Spatafora P., Morselli S., Vignozzi L., Serni S., McVary K.T., Kaplan S., Gravas S., Chapple C., Gacci M.: Tadalafil Alone or in Combination with Tamsulosin for the Management for LUTS/BPH and ED, *Current Urology Reports* 2020, 21:56
- Stengler M.: *Zdrowa Prostata*, Wydawnictwo Vital, Białystok 2021, str. 31-35, 41-44
- Tacklind J., Fink H.A., MacDonald R., Rutks I., Wilt T.J.: Finasteride for benign prostatic hyperplasia (review), *The Cochrane Collaboration* 2012
- Thomson I.M., Goodman P.J., Tangen C.M., Scott Lucia M., Miller G.J., Ford L.G., Lieber M.M., Cespendes D., Atkins J.N., Lippman S.M., Carlin S.M., Ryan A., Szczepanek C.M., Crowley J.J., Coltman C.A.: The Influence of Finasteride on the Development of Prostate Cancer, *The New England Journal of Medicine* 2003
- Tong C., Yanshan C., Shaoxia Y., Qian L., Zhongbao Z., Zhenli G.: Comparison of Senoa repens with tamsulosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis, *American Journal of Men's Health* 2020: 1-11
- Villa L., Capogrosso P., Capitanio U., Martini A.: Silodosin: An Update on Efficacy, Safety and Clinical Indications in Urology, *Adv Ther* (2019), 36:1-18
- Wykretowicz A., Guzik P., Wysocki H.: Doxazosin in the current treatment of hypertension, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2008, 9:4, 625-633
- Zeraftjou N., Amirzargar M., Biglarkhani M., Shobeirian F., Zoghi G.: Pumpkin seed oil (*Cucurbita pepo*) versus tamsulosin for benign prostatic hyperplasia symptom relief: a single-blind randomized clinical trial, *BMC Urology* 2021, 21:147
- Zhang H.L., Huang Z.G., Qiu Y., Cheng X., Zou X.Q., Liu T.T.: Tamsulosin for treatment of lower urinary tract symptoms in women: a systematic review and meta-analysis, *International Journal of Impotence Research*, 2017, 29, 148-156