



Симптоматическая терапия нарушений мочеиспускания тамсулозином у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы

С.В. Попов

Адрес для переписки: Сергей Витальевич Попов, servit77@yandex.ru

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы – распространенное заболевание среди мужчин среднего, пожилого и старческого возраста. Данное заболевание проявляется увеличением предстательной железы, нарушениями мочеиспускания, а также инфравезикальной обструкцией. В настоящее время в качестве средств симптоматической терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы с умеренными и выраженными нарушениями мочеиспускания успешно применяют альфа-1-адреноблокаторы, которые блокируют постсинаптические адренорецепторы шейки мочевого пузыря и гладкомышечного сфинктера уретры, вызывая их расслабление. Результаты многочисленных зарубежных и отечественных клинических исследований эффективности и профиля безопасности тамсулозина подтверждают возможность успешного применения данного препарата в лечении нарушений мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия, предстательная железа, нарушения мочеиспускания, альфа-1-адреноблокатор, тамсулозин

Введение

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) – одно из самых распространенных заболеваний среди мужчин среднего, пожилого и старческого возраста. ДГПЖ встречается у 70–75%

пациентов старше 60 лет и у 85–90% старше 80 лет и характеризуется нарушениями мочеиспускания, увеличением предстательной железы, инфравезикальной обструкцией. Известно, что приблизительно у 25% мужчин старше

50 лет с нарушениями мочеиспускания, обусловленными ДГПЖ, заболевание выражено прогрессирует, что приводит к необходимости оперативного лечения [1]. Критериями прогрессирования являются: степень снижения максимальной скорости потока мочи, увеличение объемов остаточной мочи и предстательной железы, возраст мужчины, уровень простатического специфического антигена. Оценку больными симптомов по Международной шкале оценки симптомов заболеваний предстательной железы (International Prostate Symptom Score – IPSS) также считают важным признаком прогрессирования ДГПЖ [2].

На сегодняшний день при терапии ДГПЖ с умеренными и выраженными нарушениями мочеиспускания успешно применяют альфа-1-адреноблокаторы. Альфа-1-адреноблокаторы блокируют постсинаптические адренорецепторы шейки мочевого пузыря, гладкомышечного сфинктера уретры, конкурируя с норадреналином и вызывая их расслабление. У больных ДГПЖ эти препараты ликвидируют по-



вышенный тонус гладкой мускулатуры стромы предстательной железы, что позволяет устранить динамический компонент инфравезикальной обструкции.

Адренорецепторы – рецепторы к адренергическим веществам. Реагируют на адреналин и норадреналин. Выделяют несколько групп рецепторов, которые различают по опосредуемым эффектам, локализации, а также аффинитету к различным веществам: альфа-1-, альфа-2-, бета-1-, бета-2-, бета-3-адренорецепторы.

Альфа-1- и бета-1-рецепторы локализируются в основном на постсинаптических мембранах и реагируют на действие норадреналина, выделяющегося из нервных окончаний постганглионарных нейронов симпатического отдела.

Кратко охарактеризовать значение альфа-1-адренорецепторов можно следующим образом: локализируются в артериолах, их стимуляция приводит к спазму артериол, повышению давления, снижению сосудистой проницаемости и уменьшению экссудативного воспаления. Эпинефрин и норадреналин являются лигандами для альфа-1-, альфа-2- или бета-адренергических рецепторов. С альфа-1-адренергическим рецептором связывается альфа-субъединица Gq, что способствует повышению внутриклеточной концентрации ионов кальция и, например, сокращению гладкой мускулатуры. Учитывая широкую распространенность адренорецепторов в организме, модуляция их активности приводит к разнообразным эффектам, в частности к гипотензивным у альфа-1-адреноблокаторов. В связи с этим прием альфа-1-адреноблокаторов в некоторых случаях позволяет уменьшить дозы антигипертензивных препаратов, в то же время лекарственные средства этой группы следует назначать с осторожностью у больных с недостаточностью мозгового кровообращения.

Альфа-1-адреноблокаторы относятся к препаратам первой линии лечения больных с точки зрения улучшения мочеиспуска-

ния, качества жизни и адаптации больных в условиях социальной действительности. Клинический эффект проявляется в облегчении начала мочеиспускания, уменьшении объема остаточной мочи. Данные препараты снижают частоту острой задержки мочи и необходимость оперативного вмешательства. Эффект от начатой терапии альфа-1-адреноблокатором развивается через три-четыре дня, достигая своего максимума к концу одной-двух недель лечения, и поддерживается при длительном приеме. Нежелательные явления представлены в основном ортостатическими реакциями (гипотензия) и ретроградной эякуляцией. Препараты этой группы существенно не отличаются по степени выраженности клинического действия.

Одним из часто назначаемых препаратов этой группы является тамсулозин. По химической структуре данный препарат отличается от предшественников тем, что не относится к производным квиназолона, а представляет собой метоксибензена сульфониамид (рисунок).

Сродство данного препарата к подтипу альфа-1A-адренорецепторов существенно выше, чем у производных квиназолона (в 10–300 раз). Тамсулозин имеет двенадцатикратный показатель связывания с рецепторами предстательной железы в сравнении с рецепторами аорты, что обуславливает значительное уменьшение гипотензивного эффекта препарата по сравнению с адреноблокаторами-предшественниками. Важное терапевтическое преимущество тамсулозина за-

ключается в отсутствии необходимости титрования дозы. Данный препарат имеет лучшее соотношение эффективности/переносимости и оказывает минимальное негативное влияние на сердечно-сосудистую систему [3–7].

Результаты проведенных зарубежных и отечественных клинических исследований подтверждают эффективность и высокий профиль безопасности тамсулозина при лечении нарушений мочеиспускания у больных ДГПЖ.

Значение тамсулозина в лечении нарушений мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы

Р. Abrams и соавт. (1995) назначали тамсулозин по 0,4 мг в день в течение 12 недель больным с ДГПЖ. В результате было установлено, что применение данного препарата обуславливало увеличение максимальной скорости потока мочи с 10,7 до 12,1 мл/с, объема выделенной мочи с 270 до 285 мл, уменьшение времени мочеиспускания с 58,1 до 52,9 с и объема остаточной мочи с 100,7 до 79,1 мл. Авторы регистрировали снижение показателя общей суммы симптомов на 35,8% [8].

С. Chapple и соавт. (1996) отметили, что при приеме данного препарата быстро улучшаются не только субъективные, но и объективные симптомы заболевания, особенно показательно увеличивается максимальная скорость потока мочи [9]. Результаты вышеуказанных исследований эффективности тамсулозина у больных ДГПЖ иллюстрирует таблица.

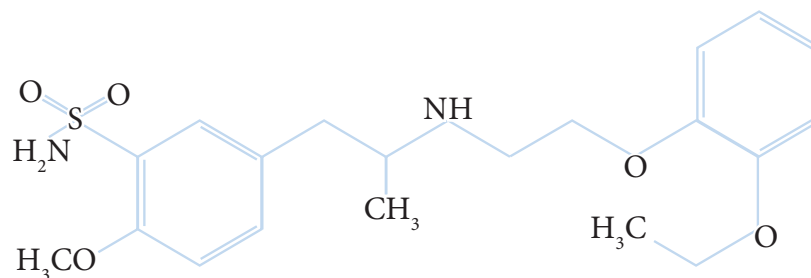


Рисунок. Химическая структура тамсулозина



Таблица. Эффективность тамсулозина в дозе 0,4 мг у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы по данным двойных слепых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований

Показатель	P. Abrams и соавт., 1995	H. Lerog и соавт., 1995	C. Chapple и соавт., 1996
Число больных	296	1488	575
Длительность применения, нед.	12	13	12
Максимальная скорость потока мочи, мл/с	+1,4	+1,8	+1,6
Динамика симптомов болезни по шкале IPSS, %	-35,5	-48,2	-35,0
Количество остаточной мочи, мл	-20,7	-61	-22,5

Результаты многочисленных клинических исследований, проведенных в соответствии с принципами доказательной медицины, свидетельствуют о том, что альфа-1-адреноблокаторы сохраняют высокую эффективность при длительном применении. Следует отметить: эффективность этих препаратов не зависит от размера предстательной железы, а переносимость такого лечения обычно очень хорошая даже при долгосрочной терапии.

Проблема проведения длительной и безопасной терапии нарушений мочеиспускания у больных ДГПЖ с учетом ее прогрессирующего характера течения продолжает оставаться актуальной и обуславливает необходимость изыскания новых путей ее решения. В этой связи несомненный интерес представляет изучение возможностей комбинированной терапии. Как правило, комбинированная терапия назначается для того, чтобы повысить эффективность лечения, а в ряде случаев и улучшить его переносимость. Основной целью применения сочетания препаратов является оптимизация фармакотерапии и расширение ее границ [11]. Необходимо отметить: при назначении комбинированной медикаментозной терапии всегда следует учитывать фармакологические свойства каждого из ее компонентов.

В контексте проблемы лечения ДГПЖ после купирования нарушений мочеиспускания больным с факторами риска прогресси-

рования данного заболевания впоследствии целесообразно присоединять патогенетическую терапию. В этой связи особый интерес представляют результаты исследований по изучению возможностей комбинированной терапии тамсулозином в сочетании с ингибитором 5-альфа-редуктазы.

Целью широкомасштабного исследования COMBAT (n = 4844) являлась сравнительная оценка влияния комбинированной терапии дутастеридом и тамсулозином, монотерапии данными препаратами при нарушениях мочеиспускания, риска развития острой задержки мочи и необходимости оперативного лечения ДГПЖ [12]. Критериями включения служили возраст старше 50 лет, сумма баллов по шкале IPSS 12 и более, объем простаты по данным трансректального ультразвукового исследования 30 см³ и более, уровень общего простатического специфического антигена 1,5 нг/мл и более, максимальная скорость потока мочи от 5 до 15 мл/с при объеме мочеиспускания 125 мл и более. После двух лет лечения динамика снижения показателя IPSS в группах комбинированного лечения и тамсулозина составила -1,8 балла, а в группах комбинированного лечения и дутастерида - -1,3 балла. Различия эффективности комбинированного лечения и дутастерида становились значимыми после трех месяцев исследования, а комбинированного лечения и тамсулозина - через

девять месяцев. Показатель качества жизни снизился в группах комбинированного лечения, дутастерида и тамсулозина на 1,4, 1,1 и 1,1 балла соответственно. Общий объем предстательной железы после 24 месяцев лечения уменьшился на 26,9 ± 0,62% в группе комбинированного лечения, на 28,0 ± 0,61% в группе дутастерида и на 0 ± 0,84% в группе тамсулозина. Динамика объема переходной зоны предстательной железы составила соответственно -23,4 ± 5,63%, -22,8 ± 5,86% и 8,8 ± 8,22% (различия между группами комбинированного лечения и дутастерида статистически незначимы). У мужчин со средневыраженными и тяжелыми нарушениями мочеиспускания, связанными с увеличением предстательной железы, комбинированное лечение позволяет достичь существенной регрессии симптоматики, увеличения максимальной скорости потока мочи и улучшения качества жизни в целом по сравнению с аналогичными показателями при монотерапии дутастеридом (начиная с третьего месяца) или тамсулозином (начиная с девятого месяца) при хорошей переносимости лечения. В данном исследовании после четырех лет комбинированной терапии отмечено снижение относительного риска развития острой задержки мочи и проведения хирургического лечения на 65,8% по сравнению с тамсулозином и на 19,6% по сравнению с дутастеридом. Различия в частоте возникновения острой



задержки мочи и проведения хирургического лечения начали наблюдаться с восьмого месяца терапии.

Таким образом, назначение комбинированной терапии тамсулозином в сочетании с ингибитором 5-альфа-редуктазы целесообразно у пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания. Комбинированная терапия у таких больных позволяет отсрочить или в части случаев предотвратить развитие ряда осложнений ДГПЖ [13].

Особую важность представляют результаты исследований по изучению эффективности и безопасности терапии альфа-1-адреноблокаторами в сочетании с М-холиноблокаторами у больных ДГПЖ и гиперактивным мочевым пузырем. Опубликованы результаты не менее девяти исследований эффективности комбинированного лечения альфа-блокаторами и антагонистами мускариновых рецепторов у взрослых мужчин с нарушениями мочеиспускания. Самое длительное исследование проходило в течение 25 недель, средняя продолжительность исследований составила всего 4–12 недель.

В 2006 г. были представлены результаты плацебоконтролируемого рандомизированного исследования TIMES, в котором была показана эффективность сочетания альфа-1-адреноблокатора и М-холиноблокатора у 879 мужчин с симптомами гиперактивного мочевого пузыря: учащенными (> 8 раз/сут) и императивными (> 3 эпизодов) мочеиспусканиями [14]. При проведении данного исследования больные были рандомизированы в четыре группы: плацебо, тамсулозин, толтеродин быстрого высвобождения, тамсулозин в комбинации с толтеродином. При первичной оценке результатов терапии 80% больных, получавших тамсулозин в комбинации с толтеродином, отметили клиническое улучшение. В группах монотерапии уменьшение симптомов наблюдалось в 71%

случаев при приеме тамсулозина, 65% – при приеме только толтеродина и 62% – при приеме плацебо. Комбинированная терапия также показала преимущества в отношении уменьшения императивных позывов и связанных с ними эпизодов недержания мочи, количества суточных мочеиспусканий, показателей шкалы IPSS. Кроме того, при комбинированной терапии зарегистрировано значительное улучшение качества жизни. Ранее применение М-холиноблокатора у больных ДГПЖ считалось неоправданным из-за возможного риска развития задержки мочи вследствие снижения сократительной способности детрузора. Исследование TIMES продемонстрировало, что у больных ДГПЖ, исходно не имеющих количества остаточной мочи более 200 мл, риск развития острой задержки мочи при терапии М-холиноблокатором не превышает такового в группе плацебо. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что у больных ДГПЖ в сочетании с симптомами гиперактивного мочевого пузыря комбинированная терапия альфа-1-адреноблокатором и М-холиноблокатором не только эффективно уменьшает нарушения мочеиспускания, но и хорошо переносится больными. Учитывая патогенетическую направленность действия растительных препаратов на основе *Serenoa repens*, обладающих в отличие от ингибиторов 5-альфа-редуктазы высоким профилем безопасности, представляется перспективным проведение клинических исследований эффективности и профиля безопасности сочетания альфа-1-адреноблокаторов и препаратов растительного происхождения в лечении нарушений мочеиспускания у больных с прогрессированием ДГПЖ.

В Научно-исследовательском институте урологии (Москва) было проведено исследование эффективности и безопасности комбинированной терапии

ДГПЖ альфа-1-адреноблокаторами и блокаторами 5-альфа-редуктазы растительного происхождения [15]. В исследовании принимали участие 60 мужчин в возрасте 45–78 лет с умеренными или выраженными симптомами ДГПЖ. Все больные получали комбинированную терапию экстрактом *Serenoa repens* в дозе 320 мг и тамсулозином в дозе 0,4 мг один раз в сутки в течение трех месяцев. После проведенного трехмесячного курса комбинированной терапии отмечено достоверное снижение среднего балла симптомов ДГПЖ, уменьшение индекса IPSS на 41%, индекса качества жизни на 68,5%, объема простаты на 10% и остаточной мочи на 65%. Впоследствии 28 больных продолжили прием этих двух препаратов. После девяти месяцев лечения отмечено снижение индексов IPSS и качества жизни более чем у 87% больных. Следует отметить, что показатель качества жизни улучшился после трех месяцев комбинированного лечения. Получение и анализ результатов будущих, проведенных с соблюдением принципов доказательной медицины исследований сочетания альфа-1-адреноблокаторов и препаратов растительного происхождения (*Serenoa repens*), возможно, позволят внести коррективы в общепринятые схемы и сроки терапии данной категории больных.

Таким образом, в настоящее время определены клиническая эффективность и высокий профиль безопасности альфа-1-адреноблокатора тамсулозина как средства монотерапии, так и в его сочетании с другими лекарственными препаратами при нарушениях мочеиспускания, обусловленных ДГПЖ.

Заключение

Представленные результаты исследований эффективности и профиля безопасности тамсулозина при ДГПЖ с нарушениями мочеиспускания свидетельствуют о его широких



терапевтических возможностях как в режиме монотерапии, так и совместно с другими лекарственными средствами у больных данной категории. В настоящее время в практическом здравоо-

здании России успешно применяется наиболее экономически доступный генерический препарат тамсулозина – Профлосин®. Доказанная эффективность, отсутствие необходимости подбора

дозы наряду с хорошей переносимостью тамсулозина при длительном приеме обуславливают возможность длительного его применения при ДГПЖ с нарушениями мочеиспускания. ☺

Литература

1. Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Локшин К.Л. и др. Выбор метода лечения больных гиперплазией предстательной железы. М., 2005.
2. Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Демидко Ю.Л. и др. Результаты 10-летнего исследования эффективности и безопасности применения экстракта Serenoa repens у пациентов с риском прогрессирования аденомы предстательной железы // Урология. 2013. № 4. С. 32–36.
3. Пушкарь Д.Ю., Тутельян В.А., Малхасян В.А. Заболевания предстательной железы: краткий справочник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
4. Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И. Медикаментозная терапия альфа-адреноблокаторами в урологии // Consilium medicum. 2002. № 7. С. 377–381.
5. Ефремов Е.А., Мельник Я.И., Охоботов Д.А. Современные аспекты лечения ДГПЖ у сексуально активных пациентов // Эффективная фармакотерапия в урологии. 2008. № 4. С. 18–23.
6. Захматов Ю.М., Суханов С.В. Доброкачественная гиперплазия простаты // Урология: учебное пособие / под ред. Е.Б. Мазо. М.: РГМУ, 2007. С. 45–50.
7. Шварц П.Г., Попов С.В. Нейрогенная задержка мочи. М.: Пресс Бюро, 2011.
8. Abrams P., Schulman C.C., Vaage S. Tamsulosin a selective alpha-1-adrenoreceptor antagonist: a randomized, controlled trial in patients with benign prostatic 'obstruction' (symptomatic BPH) // Brit. J. Urol. 1995. Vol. 76. № 3. P. 325–336.
9. Chapple C., Wyndaele J.J., Nordling J. et al. Tamsulosin, the first prostate-selective alpha-1-adrenoreceptor antagonist. A meta-analysis of two randomized, placebo-controlled, multicentre studies in patients with benign prostatic obstruction (symptomatic BPH) // Eur. Urol. 1996. Vol. 29. № 2. P. 155–167.
10. Ткачук В.Н. Медикаментозное лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы. М.: МДВ, 2009.
11. Машковский М.Д. Лекарства XX века. М.: Новая Волна, 1998. С. 217–219.
12. Roehrborn C.G., Siami P., Barkin J. et al. The effects of dutasteride tamsulosin, and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study // J. Urol. 2008. Vol. 179. № 2. P. 616–621.
13. Локшин К.Л. Возможности современных альфа-1-адреноблокаторов в лечении больных, страдающих доброкачественной гиперплазией предстательной железы // РМЖ. 2011. Т. 19. № 16. С. 1010–1012.
14. Kaplan S.A., Roehrborn C.G., Rovner E.S. et al. Tolerodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: randomized controlled trial // JAMA. 2006. Vol. 296. № 19. P. 2319–2328.
15. Разумов С.В., Егоров А.А. Целесообразность перехода от комбинированного лечения препаратом Простамол® Уно и альфа-1-адреноблокаторами на режим монотерапии препаратом Простамол® Уно у больных аденомой предстательной железы // Урология. 2007. № 3. С. 47–50.

Symptomatic Therapy of Impaired Urinary Elimination with Tamsulosin in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia Treated

S.V. Popov

Research Center of Neurology

Contact person: Sergey Vitalyevich Popov, servit77@yandex.ru

Benign prostatic hyperplasia is manifested by a number of symptoms such as prostate enlargement, impaired urinary elimination, and infravesicular obstruction. Currently, alpha-1-adrenoblockers are being successfully used as symptomatic drugs in therapy of benign prostatic hyperplasia accompanied by moderate and frank impaired urinary elimination. Alpha-1-adrenoblockers suppress post-synaptic adrenoreceptors located in the neck of urinary bladder and urethral smooth muscle sphincter resulting in their relaxation. Results of numerous international and domestic clinical studies confirm that tamsulosin is effective and safe both as monotherapy as well as being combined with other medicinal products used for treatment of impaired urinary elimination in patients with benign prostatic hyperplasia.

Key words: benign prostatic hyperplasia, impaired urinary elimination, alpha-1-adrenoblocker, tamsulosin