

Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, д.м.н., профессор, кафедра урологии Российского национального исследовательского
 медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва

ПРИМЕНЕНИЕ АЛЬФА-БЛОКАТОРОВ ДЛЯ УСТРАНЕНИЯ СИМПТОМОВ СО СТОРОНЫ НИЖНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРОСТАТЫ

Симптомы со стороны нижних мочевыводящих путей (СНМП) довольно распространены, особенно среди мужчин пожилого возраста, и могут быть вызваны многими заболеваниями. Резкое снижение качества жизни приводит этих пациентов к урологам, заставляя врачей дифференцированно подходить к выявлению причин СНМП и выбору метода их лечения.

Ключевые слова: симптомы со стороны нижних мочевыводящих путей, доброкачественная гиперплазия простаты, альфа-блокаторы

Среди СНМП выделяют симптомы нарушения наполнения мочевого пузыря (ирритативные), симптомы нарушения опорожнения мочевого пузыря (обструктивные) и симптомы, возникающие после мочеиспускания (ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря и подкапывание после мочеиспускания). Ирритативные симптомы включают частое мочеиспускание (ранее чем через два часа после последнего), urgentное (трудно воздержаться при позыве) мочеиспускание, вплоть до urgentного недержания мочи, и noctурию (пробуждение для мочеиспускания во время сна). Под обструктивными симптомами понимают ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, прерывистое мочеиспускание, слабую струю мочи и необходимость натуживаться, чтобы начать мочеиспускание [1].

Считалось, что СНМП у мужчин связаны с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). При этом указывали на тот факт, что СНМП и ДГПЖ чаще имеют место у пожилых мужчин. Действительно, хорошо известно, что при гистологическом исследовании простаты ДГПЖ выявляют примерно у 20–50% мужчин в возрасте старше 50 лет и у 70–100% мужчин после 80 лет. При этом у значительного числа мужчин старше 50 лет имеет место увеличение в размере простаты за счет ДГПЖ (доброкачественное увеличение простаты) [2]. Однако только 30% таких мужчин имеют СНМП. Кроме того, хорошо известно, что отсутствует четкая корреляция между объемом доброкачественно увеличенной простаты и наличием СНМП [3]. Иными словами, у мужчины с большим объемом простаты могут отсутствовать СНМП, и наоборот: при небольшом размере ДГПЖ могут отмечаться выраженные жалобы на нарушение акта мочеиспускания. Возможно, это противоречие объясняется наличием или отсутствием инфравезикальной обструкции (ИВО). Так, если

вследствие особенностей формы (стромальная или железистая) и роста ДГПЖ увеличенная в размерах простата вызывает ИВО, то можно ожидать обструктивные СНМП. После удаления ДГПЖ следует надеяться на их устранение. Однако необходимо помнить, что помимо ИВО обструктивные СНМП могут быть вызваны идиопатическим снижением сократительной способности детрузора или осложнениями сахарного диабета, стриктурой уретры и спастическим состоянием поперечно-полосатого сфинктера уретры.

Также остается не до конца изученным механизм развития ирритативных СНМП. Существует точка зрения, что ирритативные СНМП могут быть вызваны вторичными изменениями в детрузоре в результате ИВО. Однако хорошо известно, что после устранения ИВО у многих мужчин остаются ирритативные СНМП. Нельзя отрицать также тот факт, что у ряда пожилых мужчин без ИВО имеют место ирритативные СНМП, которые, возможно, вызваны нарушением кровообращения в детрузоре или нарушением его иннервации. Кроме того, СНМП могут быть также обусловлены метаболическими, эндокринологическими нарушениями, они часто встречаются при неврологических заболеваниях, а noctурия нередко отмечается при сердечной недостаточности.

Таким образом, в настоящее время у каждого конкретного мужчины с ДГПЖ и жалобами на нарушение мочеиспускания трудно, а порой невозможно определить их взаимосвязь. Это связано с тем обстоятельством, что СНМП могут быть вызваны многими (ранее указанными) заболеваниями, которые нередко имеют место у такой категории мужчин. Важно помнить, что больные предъявляют жалобы не на наличие ДГПЖ, о которой чаще всего они не знают, а на СНМП. При этом пациенты прежде всего заинтересованы в улучшении качества жизни посредством устранения нарушений акта мочеиспускания [4].

Все вышеперечисленное заставляет урологов дифференцированно подходить к выявлению причин СНМП у пожи-

лых мужчин и выбору метода их лечения. Во многом этому способствуют результаты ряда недавно проведенных клинических исследований, касающихся вопросов медикаментозного лечения СНМП у мужчин с ДГПЖ [5, 6].

Учитывая тот факт, что улучшение качества жизни напрямую связано с устранением СНМП, все больше внимания уделяется правильной оценке жалоб больного, позволяющей определить тактику лечения мужчины с ДГПЖ и СНМП. При первичном обращении основное внимание следует уделять оценке тяжести СНМП на основании опросника IPSS. Как известно, опросник IPSS состоит из 8 вопросов. Семь вопросов касаются СНМП (4 обструктивных и 3 ирритативных) и включают оценку степени их выраженности (от 0 до 5 баллов), и один вопрос касается влияния СНМП на качество жизни пациента. Общая сумма баллов IPSS отражает тяжесть выраженности симптомов: от 0 до 7 – легкая, от 8 до 19 – умеренная, более 20 – тяжелая. В тех случаях, когда по результатам шкалы IPSS устанавливается наличие ноктурии с частотой более двух раз за ночь, показано заполнение дневника мочеиспусканий. При полиурии (объем выделенной мочи в течение дня более 3 л) и ночной полиурии (объем ночной мочи составляет более 33% от общего объема суточной мочи) показана консультация смежных специалистов, в частности эндокринолога. Ряд исследований показывает, что общий балл IPSS слабо коррелирует с такими объективными параметрами, как максимальная скорость потока мочи, размер простаты и объем остаточной мочи, что ставит под сомнение необходимость их рутинного определения на первичном осмотре и подчеркивает важность определения общего балла IPSS в каждом конкретном случае [7]. При этом в настоящее время уже недостаточно оценивать только общий балл IPSS, а важно знать, какие симптомы имеются у больного, и определить их влияние на качество жизни. Согласно рекомендациям EAU и AUA, такой подход позволяет определить правильную тактику лечения [8, 9].

Лечение мужчин с ДГПЖ и жалобами на СНМП в последние годы претерпело значительные изменения. Прежде всего, это вызвано появлением в арсенале уролога новых медикаментозных средств, эффективность которых подтверждена результатами ряда широкомасштабных рандомизированных исследований. Несмотря на то что оперативное лечение мужчин с ДГПЖ обеспечивает хорошие функциональные результаты в течение длительного времени и включает широкий спектр хирургических вмешательств, предполагающих удаление аденоматозных узлов тем или иным способом, показания к его выполнению ограничены. Так, показаниями к оперативному лечению мужчин с ДГПЖ и СНМП являются отсутствие эффективности медикаментозной терапии и осложнения заболевания, а именно: острая и хроническая задержка мочи, рефрактерная к консервативному лечению, рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей, повторяющаяся гематурия, устойчивая к лечению ингибиторами 5-альфа-редуктазы, почечная недостаточность вследствие ДГПЖ и камни мочевого пузыря. Как следует из этих заключений, медикаментозное лечение во многих случаях является

приоритетным у мужчин с ДГПЖ и СНМП. При этом важно помнить, что выбор метода лечения во многом основывается на результатах опросника IPSS, т. е. зависит от среднего балла по шкале IPSS и вида СНМП. При легких СНМП (IPSS меньше 8), а также у ряда больных с умеренными (от 8 до 19) и тяжелыми (более 20) СНМП, если последние не вызывают значимого снижения качества жизни, возможна тактика осторожного ожидания (активного наблюдения). Данная тактика предполагает периодическое мониторирование состояния и изменение образа жизни. При умеренных и тяжелых СНМП, снижающих качество жизни, показано медикаментозное лечение. Его выбор зависит от вида симптомов.

При обструктивных, а также сочетанных (обструктивных и ирритативных) симптомах с преобладанием обструктивных явлений при любых размерах простаты препаратами первой линии терапии являются альфа-блокаторы. Эти препараты наиболее изучены в отношении лечения СНМП у мужчин по сравнению с другими ЛС. Опыт их применения по этим показаниям составляет более 10 лет. Альфа-блокаторы обеспечивают быстрое улучшение состояния пациента, а именно в течение первых 4 нед. после начала их применения. Именно это свойство позволяет рассматривать данные ЛС в качестве препаратов первой помощи при СНМП. В настоящее время известно, что они снижают СНМП в среднем на 35–40% и увеличивают максимальную скорость потока мочи в среднем на 20–25%. Альфа-блокаторы одинаково эффективны при легких, средних и тяжелых СНМП независимо от объема простаты и возраста больного [10]. Альфа-блокаторы имеют одинаковую эффективность в разных возрастных группах. Длительное и постоянное применение альфа-блокаторов показывает, что они сохраняют свою эффективность и имеют хороший профиль безопасности в сроки наблюдения от 4 до 6 лет [11]. При этом они не уменьшают размеры простаты и не предотвращают риск развития острой задержки мочеиспускания.

■ При обструктивных, а также сочетанных (обструктивных и ирритативных) симптомах с преобладанием обструктивных явлений при любых размерах простаты препаратами первой линии терапии являются альфа-блокаторы

Выделяют два вида альфа-блокаторов: уроселективные и неуроселективные. Эффективность всех альфа-блокаторов примерно одинакова, но уроселективные альфа-блокаторы имеют явные преимущества в отношении частоты и выраженности побочных эффектов [12].

В последние годы на рынке ЛС появились дженерики альфа-блокаторов. Как известно, дженериками называются ЛС, обладающие доказанной биоэквивалентностью и терапевтической взаимозаменяемостью с оригинальным препаратом аналогичного состава, на который истек срок патентной защиты. Использование дженериков имеет большое медико-соци-

альное значение, поскольку делает качественное лечение доступным для широких слоев населения. Одним из таких дженерических препаратов является Профлосин® (активное вещество – тамсулозина гидрохлорид 400 мкг), который производится в Германии и зарекомендовал себя как эффективное и обладающее высоким профилем безопасности средство для лечения СНМП у мужчин с ДГПЖ.

■ Механизм действия холинолитиков заключается в блокаде постсинаптических холинорецепторов детрузора, что приводит к увеличению его накопительной способности

При отсутствии риска прогрессирования заболевания (объем простаты ≤ 40 мл и ПСА $< 1,5$ нг/мл) возможно длительное применение альфа-блокатора в качестве монотерапии. При наличии признаков прогрессирования ДГПЖ целесообразно применение альфа-блокаторов в сочетании с ингибиторами 5-альфа-редуктазы или растительных экстрактов *Serenoa repens* при условии, что пациент способен и согласен использовать последние препараты на протяжении не менее 6 мес.

Комбинированное медикаментозное лечение в виде приема альфа-блокаторов и холинолитиков (м-холиноблокаторов) оправданно при сочетанных (обструктивных и ирри-

тативных) СНМП с преобладанием ирритативных. При изолированных ирритативных СНМП (в ряде случаев даже при уровне IPSS < 8) показано назначение холинолитиков в сочетании с поведенческой терапией.

Механизм действия холинолитиков заключается в блокаде постсинаптических холинорецепторов детрузора, что приводит к увеличению его накопительной способности. Ранее считали опасным использовать данный класс препаратов у мужчин с ДГПЖ из-за риска развития острой задержки мочеиспускания. Однако ряд клинических исследований показал возможность и необходимость их применения при ирритативных СНМП у мужчин с ДГПЖ. В частности, было установлено, что у мужчин с отсутствием, а также с легкой и умеренной инфравезикальной обструкцией вследствие ДГПЖ холинолитики не увеличивают риск развития острой задержки мочеиспускания. В то же время у мужчин с легкой и умеренной ИВО вследствие ДГПЖ они могут увеличивать объем остаточной мочи, что требует мониторинга этого показателя [13, 14].

Таким образом, в настоящее время врач-уролог имеет в своем арсенале достаточное количество методов эффективного лечения СНМП у мужчин с ДГПЖ. Медикаментозная терапия является первым методом лечения такой категории больных. Уникальные свойства альфа-блокаторов обуславливают их широкое применение в лечении СНМП у мужчин как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими ЛС.



ЛИТЕРАТУРА

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2002, 21: 167-178.
2. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC et al. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J. Urology.* 1984 Sep, 132(3): 474-479.
3. Chapple CR, Roehrborn CG. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. *Eur Urology.* 2006 Apr; 49(4): 651-658.
4. St hrer M, Blok B, Castro-Diaz D, Chartier-Kastler E et al. *Eur. Urol.* 2009 Jul, 56(1): 81-8.
5. van Kerrebroeck P, Chapple C, Drogendijk T et al. Combination therapy with Solifenacin and Tamsulosin oral controlled absorption system in a single tablet for lower urinary tract symptoms in men: efficacy and safety results from the randomised controlled NEPTUNE trial. *European Urology.* 2013, 5230: 2-10.
6. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urology.* 2010 Jan, 57(1): 123-131.
7. EAU BPH guidelines. Madersbacher S et al. *Eur Urol*, 2004, 46: 547-554.
8. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A et al. EAU guidelines on the management of male lower urinary tract symptoms, including benign prostatic obstruction. *EAU guidelines* 2013.
9. AUA guidelines 2013.
10. Djavan B, Chapple C, Milani S et al. State of the art on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2004, Dec; 64(6): 1081-1088.
11. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista O et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med.* 2003 Dec, 349(25): 3287-2398.
12. Nickel JC, Sander S, Moon TD. A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of a-adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Int J Clin Pract.* 2008 Oct, 62(10): 1547-1549.
13. Abrams P, Kaplan S, De Koning Gans HJ et al. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. *J. Urology.* 2006 Mar, 175(5): 999-1004.
14. Herschorn S, Jones JS, Oelke M et al. Efficacy and tolerability of fesoterodine in men with overactive bladder: a pooled analysis of 2 phase 3 studies. *Urology.* 2010 May, 75(5): 1149-1155.