



Медикаментозное лечение симптомов нижних мочевых путей у мужчин. Роль уроселективности в выборе препарата

Ю.Г. Аляев, З.К. Гаджиева, Л.М. Рапопорт, Ю.Б. Казилов

НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Контакты: Заида Камалудиновна Гаджиева zaida-gadzhieva@rambler.ru

У большинства пациентов расстройства мочеиспускания обусловлены как механическим, так и функциональным факторами. Своевременное выявление характера уродинамических нарушений, в первую очередь инфравезикальной обструкции и гиперактивности детрузора, у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы имеет важное практическое значение, так как без учета этого фактора существенно ухудшаются функциональные результаты хирургического лечения. α_1 -адреноблокаторы являются первой линией терапии для мужчин с симптомами нижних мочевых путей (СНМП). Они должны быть предложены пациентам с умеренными и тяжелыми СНМП. Выбор α_1 -адреноблокатора должен склоняться к более селективным представителям класса.

Селективность α -адреноблокатора обеспечивает наряду с высокой эффективностью низкий процент побочных реакций, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы.

Так же как и α -адреноблокаторы, М-холиноблокаторы различаются по степени селективности в отношении воздействия именно на мочевой пузырь. Солифенацин более селективен в отношении мочевого пузыря, чем толтеродин и оксибутинин. Селективность данного препарата по отношению к мочевому пузырю выражается относительно низкой частотой возникновения побочных эффектов, особенно сухости во рту, при его применении, а также возможностью длительной терапии.

Комбинированное лечение α_1 -адреноблокатором с М-холиноблокатором может рассматриваться у пациентов с умеренными и тяжелыми СНМП с преобладанием симптомов наполнения, особенно если монотерапия не привела к облегчению симптомов.

Ключевые слова: симптомы нижних мочевых путей, α -адреноблокаторы, М-холиноблокаторы, селективность, тамсулозин, силодозин, солифенацин

Drug treatment of lower urinary tract symptoms in males. Role uroselectivity in the choice of drug

Yu.G. Alyaev, Z.K. Gadzhieva, L.M. Rapoport, Yu.B. Kazilov

Research Center of Uro nephrology and Reproductive Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia

Most patients lower urinary tract symptoms (LUTS) caused both mechanical and functional factors. Timely identification of the nature of urodynamics, primarily of bladder outlet obstruction and detrusor overactivity, in patients with benign prostatic hyperplasia is of practical importance, since without this factor significantly worse functional outcome of surgical treatment. α_1 -adrenoblockers are the first line therapy for men with bothersome LUTS. They should be offered to patients with moderate to severe LUTS. Choosing α_1 -adrenoblocker should lean toward more selective class representatives. Selectivity α_1 -adrenoblocker provides high efficiency along with a low percentage of adverse effects, especially for cardiovascular system.

As well as α -adrenoblockers, M-cholinoblockers varying degrees of selectivity of the impact is on the bladder. Solifenacin is more selective for the bladder than tolterodine and oxybutynin. The selectivity of the drug with respect to the bladder is reflected in the relatively low frequency of adverse effects, especially occurrence of dry mouth in its application, as well as the possibility of long term therapy.

Combined treatment with α_1 -adrenoreceptor antagonist with M-cholinergic antagonists may be considered in patients with moderate to severe LUTS with a predominance of filling symptoms, especially if monotherapy led to relief of symptoms.

Key words: lower urinary tract symptoms, α -adrenoblockers, M-cholinoblockers, selectivity, tamsulosin, silodosin, solifenacin

Симптомы нижних мочевых путей (СНМП) у мужчин чаще всего обусловлены механической обструкцией. Кроме того, расстройства мочеиспускания связаны с гиперактивностью гладкомышечных клеток в стенке нижних мочевых путей, что приводит к постоянному или периодическому их гипертонусу. В то время как механическая обструкция главным образом

вызывает обструктивную симптоматику, гиперактивность объясняет как симптомы обструкции, так и раздражения. Более того, достаточно выраженные СНМП могут встречаться и без существенной органической обструкции. У большинства пациентов расстройства мочеиспускания обусловлены как механическим, так и функциональным факторами. Острая задержка мочи

(ОЗМ) — крайнее проявление СНМП. Риск развития ОЗМ увеличивается с возрастом. Хотя инфравезикальная обструкция (ИВО) вследствие доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) бывает наиболее частой причиной расстройств мочеиспускания у пожилых мужчин, СНМП возможны и при других заболеваниях. Кроме того, нейрогенные нарушения, ятрогенные факторы и вмешательства на предстательной железе могут также стать причиной развития симптомов наполнения и/или опорожнения. Таким образом, для установления окончательного правильного диагноза все пациенты с СНМП должны пройти тщательное обследование. Только в этом случае можно добиться существенного уменьшения симптоматики, а также улучшения качества жизни. Своевременное выявление характера уродинамических нарушений, в первую очередь ИВО и гиперактивности детрузора (ГД), у больных ДГПЖ имеет важное практическое значение, так как без учета этого фактора существенно ухудшаются функциональные результаты хирургического лечения. По данным С. Chapple (2010), 49 % мужчин с СНМП имеют как симптомы опорожнения, так и симптомы накопления. Нет СНМП у 29 %. До 80 % пациентов с выраженной формой ИВО имеют ГД, которая отмечается в 2 раза чаще, чем случайное обнаружение ГД у пациентов без ИВО [1]. В связи с этим необходим активный опрос всех мужчин в возрасте старше 40 лет в рамках общей проверки здоровья (обследования, диспансеризации), а также пациентов с сопутствующими заболеваниями для активного мониторинга с целью выявления потенциальных СНМП.

В связи с многофакторностью патогенеза развития СНМП группой экспертов Европейской ассоциации урологов, участвовавших в создании рекомендаций по диагностике и лечению СНМП у мужчин при ДГПЖ, было принято решение по изменению названия главы

в руководстве (EAU Guidelines, 2011), которое теперь звучит как «Лечение симптомов нижних мочевых путей у мужчин с неневрологическими заболеваниями, включая гиперплазию предстательной железы» в противовес предыдущему названию «Доброкачественная гиперплазия предстательной железы». Данное решение объяснено следующим образом: «...В связи с тем, что пациенты ищут помощи по поводу СНМП, а не ДГПЖ, рекомендации по лечению, ориентированные на симптомы, являются более реалистичными и применимыми на практике в отношении разных клинических ситуаций, чем рекомендации, ориентированные на заболевание...» (рис. 1).

В рекомендациях также появилась комбинация α_1 -адреноблокаторов с М-холиноблокаторами и комбинация α_1 -адреноблокаторов с ингибиторами 5- α -редуктазы, а также ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5). α_1 -адреноблокаторы являются первой линией терапии для мужчин с беспокоящими СНМП [2].

В адренергических синапсах передача возбуждения осуществляется посредством медиатора норадреналина (НА). В пределах периферической иннервации НА принимает участие в передаче импульсов с адренергических (симпатических) нервов на эффекторные клетки. В ответ на нервные импульсы происходят высвобождение НА в синаптическую щель и последующее взаимодействие его с адренорецепторами постсинаптической мембраны. Адренергические рецепторы находятся в центральной нервной системе и на мембранах эффекторных клеток, иннервируемых постганглионарными симпатическими нервами. Существующие в организме адренорецепторы обладают неодинаковой чувствительностью к химическим соединениям. С одними веществами образование комплекса лекарство—рецептор вызывает повышение (возбуждение), с другими — снижение (ингибирование) активности иннервируемой

	Уровень доказательности	Степень рекомендаций
Мужчины со слабовыраженными симптомами подходят для динамического наблюдения	1b	A
Мужчинам с СНМП следует рекомендовать смену стиля жизни перед или одновременно с терапией	1b	A
α_1 -блокаторы следует рекомендовать мужчинам с СНМП от умеренных до тяжелых	1a	A
Ингибиторы 5- α -редуктазы следует рекомендовать мужчинам, которые имеют СНМП от умеренной до тяжелой степени и увеличенную простату (> 40 мл) или повышенную концентрацию простатического специфического антигена (> 1,4–1,6 нг/мл). Ингибиторы 5- α -редуктазы предупреждают прогрессию болезни относительно острой задержки мочи и необходимости хирургической операции	1b	A
Антагонисты мускариновых рецепторов можно назначать мужчинам с СНМП от умеренной до тяжелой степени тяжести, которые имеют преимущественно симптомы накопления	1b	B
Следует соблюдать осторожность при назначении мужчинам с инфравезикальной обструкцией	4	C

Фитотерапия

Комитет по рекомендациям не может дать особых рекомендаций относительно фитотерапии мужчин с СНМП в связи с гетерогенностью продуктов и методологическими проблемами, связанными с метаанализом

Рис. 1. Фармакологическое лечение мужчин со средним и тяжелым вариантом течения СНМП [2]

ткани или органа. Для объяснения этих различий в реакциях разных тканей в 1948 г. R.P. Ahlquist предложил теорию существования 2 типов рецепторов: α и β [3].

Антагонисты α_1 -адренорецепторов (α -адреноблокаторы) являются одними из самых эффективных препаратов для лечения пациентов с СНМП, вызванными ДГПЖ (СНМП/ДГПЖ). На основании анализа исходов лечения эти препараты были признаны Американской урологической ассоциацией препаратами выбора для терапии ДГПЖ [4].

Наиболее известными применяющимися в урологической практике α -адреноблокаторами являются следующие (в скобках указаны оригинальные препараты): тамсулозин (Омник и Омник Окас), теразозин (Сетегис), доксазозин (Кардура), альфузозин (Дальфаз) и новый α -адреноблокатор силодозин (Урорек). Наибольшей уроселективностью из них обладают тамсулозин и силодозин, характеризующиеся суперселективным действием на α_{1A} -подтип адренорецепторов. Очевидно, блокирующее действие на α_{1A} -адренорецепторы предстательной железы и α -адренорецепторы мочевого пузыря (и/или иннервирующих его структур, по предварительным результатам исследований с мРНК, которые требуют дальнейшего подтверждения) способствует уменьшению выраженности как симптомов наполнения, так и симптомов опорожнения.

Существуют данные о том, что α_{1B} -адренорецепторы, которые находятся в кровеносных сосудах, вызывают сокращение в них гладкомышечной ткани и участвуют в регуляции артериального давления, что особенно важно учитывать при лечении пациентов пожилого возраста. Подтип неселективные α_1 -адреноблокаторы не только уменьшают выраженность СНМП, но и блокируют α_{1B} -адренорецепторы сосудов, что вызывает вазодилатацию и снижение артериального давления. Именно поэтому терапию неселективными α -адреноблокаторами необходимо начинать с минимальной дозы, постепенно титруя ее до достижения эффективной терапевтической дозы.

Многие не прямые сравнения между плацебо-контролируемыми исследованиями, так же как и не столь многочисленные прямые сравнительные исследования, продемонстрировали одинаковую эффективность α -адреноблокаторов при использовании адекватных дозировок [5]. С другой стороны, различные α -адреноблокаторы отличаются переносимостью: селективный α -адреноблокатор тамсулозин пациенты переносят лучше, чем другие α -адреноблокаторы без подтиповой селективности, например доксазозин или теразозин [6], особенно это важно в отношении нежелательных явлений для сердечно-сосудистой системы [7]. Силодозин является новым α -адреноблокатором для лечения СНМП/ДГПЖ с самой высокой селективностью к α_{1A} -адренорецепторам, который также характеризуется хорошей переносимостью.

Сокращение предстательной железы, которое является ключевым фактором патогенеза СНМП/ДГПЖ, опосредовано практически полностью α_{1A} -адренорецепторами [8]. Поэтому селективная блокада этого подтипа рецепторов может способствовать эффективному лечению СНМП/ДГПЖ. Все 3 типа α_1 -адренорецепторов в значительной степени способствуют вазоконстрикции [9], функциональная роль α_{1B} -адренорецепторов возрастает с возрастом [10]. Поэтому при наличии селективности в отношении α_{1A} -адренорецепторов препарат будет вызывать меньше нежелательных сердечно-сосудистых явлений по сравнению с неселективным препаратом.

По сравнению с α -адреноблокаторами из семейства квиназолина — альфузозином, доксазозином, празозином и теразозином, у которых отсутствует селективность в отношении подтипов α_1 -адренорецепторов, тамсулозин обладает умеренной селективностью (примерно в 20 раз выше) в отношении α_{1A} -адренорецепторов в отличие от α_{1B} -адренорецепторов с промежуточным сродством к α_{1D} -адренорецепторам [11]. В то же время силодозин обладает наивысшей селективностью к подтипу как α_{1A} -, так и α_{1D} -адренорецепторов. В исследованиях на клонированных α_{1A} - и α_{1B} -адренорецепторах было показано, что α -адреноблокаторы из семейства квиназолина являются обратными агонистами (т.е. способствуют неактивному состоянию рецепторов), в то время как силодозин и тамсулозин являются нейтральными антагонистами [12, 13]. Таким образом, при длительном назначении α -адреноблокаторов из семейства квиназолина, например празозина, происходило увеличение количества α_1 -адренорецепторов, а при назначении силодозина этого не наблюдали [14].

Возможным нежелательным явлением приема α -адреноблокаторов является нарушение эякуляции, которое часто называют ретроградной эякуляцией. Было показано, что чаще наблюдается анэякуляция, а не ретроградная эякуляция [6, 15]. Это нежелательное явление при использовании тамсулозина отмечали чаще [6]. Его связали с наличием селективности в отношении α_{1A} -адренорецепторов. Нарушение эякуляции часто наблюдали при использовании силодозина [16, 17], но клиническая важность этого явления остается невыясненной, так как пациенты, у которых отмечают нарушения эякуляции во время лечения тамсулозином или силодозином, не желают прекращать лечение, что подтверждает приоритет облегчения симптоматики для пациентов [18, 19]. Однако частота ретроградной эякуляции при применении тамсулозина значительно реже, чем при применении силодозина.

Функции 3 подтипов α_1 -адренорецепторов существенно отличны: α_{1A} -рецепторы играют главную роль в обеспечении сокращения предстательной железы, и уретра человека содержит только α_{1A} -рецепторы [8], в то время как α_{1B} - и α_{1D} -адренорецепторы вызывают

дилатацию кровеносных сосудов [9]. Таким образом, высокая селективность α -адреноблокатора в отношении рецепторов подтипа α_{1A} будет приводить к лучшей переносимости со стороны сердечно-сосудистой системы без потери эффективности в отношении симптомов мочевого тракта по сравнению с менее селективными α -адреноблокаторами.

α -адреноблокаторы — это вещества, препятствующие стимуляции α -адренорецепторов с помощью адреналиноподобных гормонов. В 1975 г. Марко Кэйн (Marco Caine) впервые использовал в клинической практике неселективный α -адреноблокатор — феноксibenзамин. Спустя всего 2 года ученые проанализировали результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования и подтвердили терапевтический эффект и побочные реакции первого в урологии α -адреноблокатора [20]. α_{1A} -адренорецепторы обеспечивают сократительную функцию простаты как у здоровых мужчин, так и у пациентов с ДГПЖ; снижение тонуса, вызванного α_{1A} -адренорецепторами, приводит к ослаблению гладкомышечных тканей предстательной железы. α_{1B} -адренорецепторы присутствуют в простате в меньшем количестве, чем α_{1A} -подтип; в основном они распределены в кровеносных сосудах и играют важную роль в поддержании артериального давления. Неселективные α -адреноблокаторы влияют на все подтипы α -адренорецепторов и, следовательно, на тонус кровеносных сосудов, нервную систему и гладкомышечные клетки всего организма, что и вызывает нежелательные явления. Наиболее надежный способ избежать побочных эффектов — действовать точечно. То есть не «стрелять из пушки по воробьям», а использовать уроселективные α -блокаторы, обладающие максимальным сродством к рецепторам, вовлеченным в патогенез ДГПЖ [21].

Изначально α -адреноблокаторы были разработаны для лечения пациентов с артериальной гипертензией (АГ), но за прошедшие 30 лет они приобрели еще большее значение в урологической практике. Более чем у 50 % пациентов α -адреноблокаторы улучшают течение СНМП и, соответственно, положительно влияют на качество жизни.

Но α -адреноблокаторы могут применяться не только для лечения пациентов с ДГПЖ и СНМП. Например, мы можем говорить о возможности использования α -адреноблокаторов при мочекаменной болезни. В настоящее время есть данные, подтверждающие эффективность α -адреноблокаторов в схеме литокинетической терапии: при назначении α -адреноблокаторов уменьшаются частота и интенсивность почечных колик, увеличивается вероятность отхождения камней, снижается количество принимаемых анальгетиков. Использование α -адреноблокаторов при мочекаменной болезни достоверно связано с увеличением скорости отхождения камней. Предполагается, что наблюдаемые

эффекты обусловлены релаксацией гладкомышечной ткани мочеточника с последующим расширением его просвета [22].

Интересно отметить, что α -адреноблокаторы рассматриваются как препараты, обладающие возможной противоопухолевой активностью, в том числе в отношении рака предстательной железы (РПЖ). Правда, эпидемиологические данные о взаимосвязи α -адреноблокаторов и РПЖ высокого риска противоречивы. Согласно некоторым опубликованным результатам, применение α -адреноблокаторов достоверно не влияет на риск развития РПЖ, прогрессирование опухоли или появление биохимического рецидива РПЖ после радикальной простатэктомии. С другой стороны, есть данные о большей распространенности РПЖ среди мужчин, принимающих α -адреноблокаторы. Экспериментальные данные тоже неоднородны, хотя представляют значительный научный интерес. Имеется достаточный массив данных, подтверждающих так называемую противоопухолевую активность блокаторов α_1 -адренорецепторов в отношении злокачественных клеток предстательной железы, мочевого пузыря, почек и других органов, в том числе не относящихся к мочеполовой системе.

Ранее считалось, что нарушение эякуляторной функции связано с релаксацией гладкой мускулатуры предстательной железы, уретры и мочевого пузыря, что, как и после трансуретральной резекции простаты, приводит к ретроградному забросу эякулята в мочевой пузырь. Но недавно ученые выяснили, что нарушение эякуляции, вызванное приемом высокоселективных α_{1A} -адреноблокаторов, связано с нарушением продукции семенной жидкости. Нарушения эякуляции обратимы — она быстро восстанавливается после отмены селективного α -адреноблокатора. Не более чем у 4 % пациентов расстройства эякуляции становятся причиной прекращения лечения.

Применение α -адреноблокаторов в предоперационном периоде снижает риск ОЗМ. Ишурия зарегистрирована у 2,3 % пациентов, получавших α -адреноблокатор перед и сразу после оперативного вмешательства, и у 17 % пациентов, не получавших α -адреноблокатор [23].

Таким образом, суперселективные α -адреноблокаторы — это те средства, которые обладают улучшенным профилем безопасности в отношении побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. Учитывая указанную положительную особенность этой категории α -адреноблокаторов, в случае необходимости назначения α_1 -адреноблокатора можно рекомендовать тамсулозин и силодозин даже больным со склонностью к артериальной гипотензии. Сродство силодозина к α_{1A} -адренорецепторам в сравнении с α_{1B} -адренорецепторами — в 162 раза выше. Интересно отметить, что аффинность тамсулозина к α_{1B} -адренорецепторам ниже таковой к α_{1A} -адренорецепторам всего в 20 раз (рис. 2).

То есть тамсулозин менее избирателен к тканям простаты, чем силодозин, но при этом эффективность лечения обоими α -блокаторами выглядит статистически схожей. Оба препарата одинаковы по эффективности и превосходят плацебо по уменьшению общего балла IPSS и баллов по подшкалам «опорожнение» и «наполнение» (рис. 3). По результатам нескольких проведенных исследований, разница эффективности тамсулозина и силодозина статистически не значима [25].

Во всех проведенных исследованиях силодозин достоверно более эффективно уменьшал клинические проявления ДГПЖ по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). Причем субъективное улучшение пациенты основных групп отмечали уже на 3–4-е сутки с момента начала лечения ($-4,2$ vs $-2,3$ по шкале IPSS; $p < 0,0001$). Увеличение максимальной скорости мочеиспускания ($Q_{\max}$) отмечалось уже через 3–6 ч после приема первой дозы силодозина. К моменту завершения исследования $Q_{\max}$ в группах пациентов, получавших силодозин, оказалась достоверно выше по сравнению с контрольными

группами ($p < 0,002$). Средний прирост этого показателя составил 2,9–3,8 мл/с [26, 27]. Ряд пациентов по завершению предусмотренного протоколом 12-недельного курса терапии продолжили лечение силодозином еще в течение 40 нед. Основной целью этих исследований являлась оценка безопасности препарата. На фоне длительного приема силодозина продолжилось снижение показателей по шкале IPSS. Однако изменения оказались сравнительно невелики: 0,82–1 балл ($p < 0,01$ по сравнению с исходным уровнем) [26]. К моменту завершения 12-недельного курса лечения было отмечено несколько более выраженное уменьшение субъективных проявлений ДГПЖ, однако различия не достигли статистически значимого уровня ($-7,0$ – $-6,7$ по шкале IPSS; $p > 0,05$) [28, 29].

Интересные данные представил в своей статье С. К. Яровой (2012), где говорил о том, что к α -адреноблокаторам могут быть предъявлены повышенные требования в плане селективности при состояниях, клинически схожих с побочными действиями α -адрено-

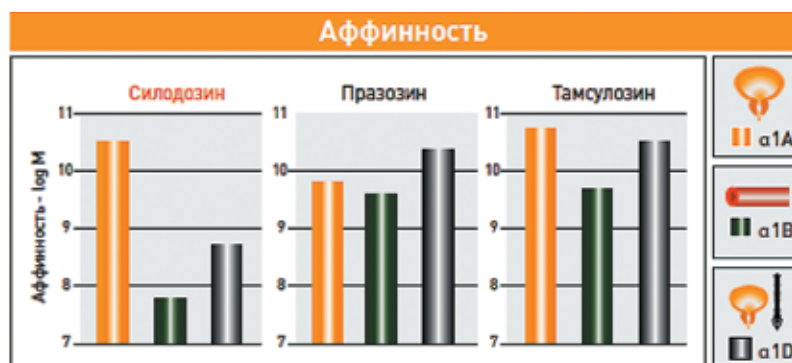


Рис. 2. Средство празозина, силодозина и тамсулозина по логарифмической шкале к различным подтипам α -адренорецепторов по отчетам 2 независимых лабораторий. Самый высокий столбик отображает самую высокую аффинность, низкий — более низкое средство α -блокатора [24]

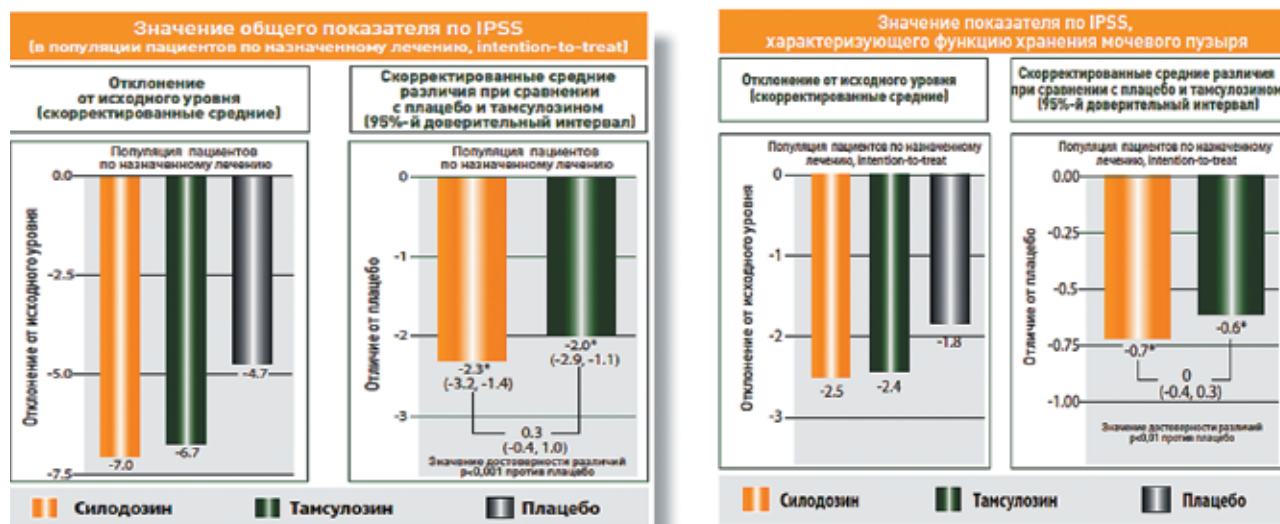


Рис. 3. Эффективность наиболее селективных α -адреноблокаторов тамсулозина и силодозина в сравнении с плацебо [25]

блокаторов. Например, предсуществующая склонность к гипотензии, особенно на фоне ишемической болезни сердца (α -адреноблокаторы повышают потребность миокарда в кислороде и могут спровоцировать приступ стенокардии или аритмии), раньше была поводом для отказа от лечения ДГПЖ α -адреноблокаторами. Сейчас вполне обоснованно можно применять силодозин. Тахикардия и тахиаритмия в настоящее время неплохо корректируются медикаментозно, однако если есть необходимость назначить такому больному α -адреноблокатор, то селективность нужна более высокая. Тем самым мы уменьшим риск рецидивов нарушения ритма. В силу своей высокой уроселективности тамсулозин и силодозин предпочтительны, если пациент принимает гипотензивные препараты, а также ингибиторы ФДЭ-5 (тадалафил, силденафил). Учитывая преимущественно пожилой возраст больных ДГПЖ, фактор безопасности в отношении сердечно-сосудистой системы при одновременном приеме селективных α -блокаторов с гипотензивными препаратами/ингибиторами ФДЭ-5 становится особенно актуальным. В этой же статье автор пишет о том, что α -адреноблокаторы могут усиливать желудочную секрецию и моторику желудочно-кишечного тракта. Таким образом, можно говорить о том, что если пациент страдает язвой или эрозиями желудка, пищевода, двенадцатиперстной кишки, рецидивирующим гиперацидным гастритом и одновременно имеет показания к приему α -адреноблокаторов, то наиболее селективные α -адреноблокаторы можно считать препаратами выбора в своей группе [29].

С учетом того, что ДГПЖ является заболеванием возрастзависимым, а у пожилых пациентов чаще встречается АГ, возникает вопрос: «возможно и целесообразно ли лечение ДГПЖ и АГ одним препаратом или разными?»

У пожилых людей функция барорецепторов часто нарушена. Проявления ортостатических изменений кровяного давления (под влиянием использования α -адреноблокаторов):

- сильное головокружение;
- постуральная гипотензия;
- нарушения ритма;
- падения.

При лечении α -адреноблокаторами пожилые пациенты намного более чувствительны к проявлениям блокады α -адренорецепторов и у них значительно выше выраженность ортостатических жалоб по сравнению с более молодыми гипертониками.

По данным исследования ALLHAT, через примерно 3,3 года непрерывное лечение доксазозином прекращено в связи с превышением, по сравнению с диуретиком, следующих показателей [30, 31]:

- на 25 % — случаев «комбинированного» кардиоваскулярного заболевания, коронарной смерти, неф-

тального инфаркта миокарда, госпитализации по поводу стенокардии;

- в 2 раза — случаев сердечной недостаточности;
- на 20 % — относительного риска инсульта;
- на 15 % — случаев стенокардии.

Результаты ALLHAT убедительно доказывают, что монотерапия α -адреноблокаторами не является оптимальной для АГ и что лечение указанных 2 состояний должно проводиться отдельно — сначала подбирается эффективный антигипертензивный препарат, а затем — высокоселективный α -адреноблокатор с минимальным воздействием на сердечно-сосудистую систему.

Ассоциация гиперактивного мочевого пузыря (ГМП) с ИВО встречается в 30–60 % [32]. ГМП отмечается у 52–80 % мужчин с ИВО вследствие гиперплазии простаты, а у 38 % мужчин с ИВО вследствие гиперплазии простаты ГМП сохраняется после оперативного устранения обструкции [33]. У большинства пациентов с обструктивными симптомами расстройства мочеиспускания обусловлены как механическим, так и функциональным факторами. По результатам нашей работы [34], ГМП выявляется у 46,9 % пациентов после трансуретральных операций по поводу ИВО, а у 12,5 % пациентов после операции продолжает иметь место динамический компонент ИВО. Своевременное выявление характера дисфункций нижних мочевых путей у больных с ИВО имеет важное практическое значение, так как без учета этого фактора существенно ухудшаются функциональные результаты хирургического лечения. Только при таком подходе можно установить особенности нарушения функции нижних мочевых путей и истинную причину нарушения их функции, что имеет исключительное значение для прогноза болезни и определения оптимальной тактики лечения.

Зная побочные эффекты М-холиноблокаторов, целесообразно ли и безопасно ли применять М-холинолитики у больных с ГМП при наличии ИВО вследствие ДГПЖ?

У больных ДГПЖ с симптомами ГМП после проведения оперативного лечения симптомы наполнения сохраняются достоверно реже при предоперационной терапии М-холиноблокатором, чем при лечении α_1 -адреноблокатором — 12,5 % vs 27,5 % [35].

Хорошая переносимость наиболее селективного М-холиноблокатора у пациентов старшей возрастной группы является значимым моментом в выборе именно данного препарата в лечении императивных расстройств мочеиспускания, так как больные данной возрастной группы и без того отягощены сопутствующими заболеваниями со стороны различных внутренних органов, что осложняет прием препаратов с большим количеством побочных эффектов. Солифенацин избирательно блокирует мускариновые М3-рецепторы. Он проявляет небольшую аффинность или вовсе

не блокирует другие типы рецепторов. Основным недостатком антимускариновых препаратов является то, что они действуют на мускариновые рецепторы в других тканях, что приводит к появлению побочных эффектов. При взаимодействии данных препаратов со слюнными железами возникает сухость во рту. Исследования на животных оценивали силу взаимодействия различных антимускариновых препаратов с мочевым пузырем и слюнной железой. У солифенацина была обнаружена более высокая аффинность к рецепторам мочевого пузыря, чем к слюнным железам, при сравнении данного препарата с другими антимускариновыми агентами, применяющимися для лечения ГМП (табл. 1). Так же как и α -адреноблокаторы, М-холиноблокаторы различаются по степени селективности в отношении воздействия именно на мочевой пузырь. Солифенацин более селективен в отношении мочевого пузыря, чем толтеродин и оксибутинин. Эта условная селективность препарата по отношению к мочевому пузырю отражается в относительно низкой частоте возникновения сухости во рту при его применении, что в последующем было доказано в исследованиях [36], а также возможности длительной терапии без опаски развития большого количества побочных эффектов.

Кому показана комбинация α -адреноблокатор + холинолитик?

Мужчинам с сочетанием ИВО и персистирующих симптомов ГМП, а также пациентам с низким риском возникновения ОЗМ [37]:

- клинически выраженная ИВО ($Q_{\max} < 15$ мл/с);
- частота мочеиспусканий ≥ 8 за 24 ч;
- ургентные позывы ≥ 1 за 24 ч, с ургентным недержанием мочи или без;
- ноктурия;
- суммарный балл по шкале IPSS ≥ 12 ;
- QoL (качество жизни) ≥ 3 ;
- объем остаточной мочи < 200 мл;
- отсутствие ОЗМ в анамнезе;
- $Q_{\max} > 5$ мл/с.

По данным М. Abdel-Khalek, A. Nabieh, E. Ibrahim (2006) [38]:

- мускариновые рецепторы играют не меньшую роль в патофизиологии СНМП/ДГПЖ, чем α_1 -адрено-рецепторы;

- большая концентрация мускариновых рецепторов наблюдается в передней капсуле и простатической уретре.

Настоящее исследование вылилось в новую схему терапии СНМП/ДГПЖ комбинацией антагонистов α_1 -адренорецепторов и антимускариновых препаратов.

Комбинированная терапия α -адреноблокаторами и М-холиноблокаторами показывает высокую терапевтическую эффективность у 87,5 % больных ГМП в сочетании с ДГПЖ [39]. На фоне комбинированного лечения α -адреноблокаторами и М-холиноблокаторами не выявлено существенного увеличения количества остаточной мочи, равно как и развития эпизодов ОЗМ (табл. 2).

В связи с положительными результатами применения комбинированной терапии α -адреноблокаторами и М-холиноблокаторами создан новый препарат, в котором в одной таблетке присутствуют селективный α_1 -адреноблокатор тамсулозин (Омник Окас) в дозировке 0,4 мг и высокоселективный М-холиноблокатор солифенацин. По данным проведенных исследований [46]:

- комбинированная терапия фиксированной дозой тамсулозина 0,4 мг + солифенацина 6 мг показала значимо лучший результат лечения в сравнении с плацебо, была более эффективна в сравнении с селективным использованием тамсулозина 0,4 мг в отношении симптомов наполнения и качества жизни у мужчин с СНМП (симптомы наполнения + симптомы опорожнения);
- комбинированная терапия с использованием высокой дозировки солифенацина (тамсулозин 0,4 мг + солифенацин 8 мг) не показала дополнительного положительного эффекта в сравнении с более низкой дозировкой солифенацина;
- обе дозировки солифенацина (6 мг и 8 мг) при комбинированной терапии СНМП были хорошо переносимы.

Выводы

α -адреноблокаторы являются препаратами первой линии для лечения СНМП у мужчин. Они должны быть предложены пациентам с умеренными и тяжелы-

Таблица 1. Аффинность различных М-холиноблокаторов к рецепторам мочевого пузыря [36]

Антимускариновые препараты	ID30 (95 % доверительный интервал)		Селективность по отношению к мочевому пузырю
	повышение внутрипузырного давления	секреция слюны	
Солифенацин	0,023 (0,010–0,039)	0,15 (0,11–0,24)	6,5
Толтеродин	0,010 (0,008–0,014)	0,024 (0,016–0,047)	2,4
Оксибутинин	0,027 (0,015–0,045)	0,030 (0,024–0,038)	1,1

Таблица 2. Объем остаточной мочи и частота ОЗМ на фоне комбинированной терапии с использованием α -адреноблокаторов и М-холиноблокаторов

Исследование	Длительность (нед)	Лечение	Пациенты (n)	Объем остаточной мочи (мл)	Задержка мочи	
					n	%
H. Saito et al., 1999 [40]	4	Тамсулозин	59	–5,5	0	0
		Тамсулозин + пропиверин	75	+24	2	2,7
A. Athanasopoulos et al., 2003 [41]	12	Тамсулозин	25	–8,2	0	0
		Тамсулозин + толтередин	25	–4,2	0	0
K.S. Lee et al., 2004 [42]	12 + 8	Доксазозин	84	–	0	0
		Доксазозин + толтередин	60	–	2	3,3
K.S. Lee et al., 2005 [43]	8	Доксазозин	67	–4,7	0	0
		Доксазозин + пропиверин	131	+20,8	0	0
S.A. Kaplan et al., 2006 [44]	12	Плацебо	215	–3,6	3	1,4
		Тамсулозин + толтередин	217	+6,4	2	0,9
S.A. MacDiarmid et al., 2008 [45]	12	Тамсулозин + плацебо	209	+7,8	0	0
		Тамсулозин + оксibuтинин	209	+18,2	0	0

ми СНМП. Выбор α -адреноблокатора должен склоняться к более селективным представителям класса.

Ингибиторы 5- α -редуктазы должны быть предложены пациентам, имеющим умеренные или тяжелые СНМП и увеличенную простату. Они могут предотвратить прогрессирование заболевания, ОЗМ и необходимость хирургического вмешательства, но пригодны только для длительного лечения. М-холиноблокаторы могут рассматриваться как препараты для пациентов с умеренными и тяжелыми СНМП, которые имеют преимущественно сторожевые симптомы (симптомы

накопления). Комбинированное лечение адреноблокаторами с ингибиторами 5- α -редуктазы должно быть предложено пациентам с умеренными и тяжелыми СНМП, увеличенной простатой, а также снижением $Q_{\max}$ (склонность к развитию прогрессии). Комбинированное лечение не рекомендуется для краткосрочной терапии (< 1 года). Комбинированное лечение адреноблокаторами с М-холиноблокаторами может рассматриваться у пациентов с умеренными и тяжелыми СНМП, если монотерапия не привела к облегчению симптомов.

ЛИТЕРАТУРА

- Chapple C.R., Roehrborn C.G. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. Eur Urol 2006;49:651.
- Oelke M., Bachmann A., Descaseaud A. et al. Guidelines on the Management of Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO), 2013.
- Ahlquist R.P. A study of the adrenotropic receptors. Am J Physiol 1948;153(3): 586–600.
- Roehrborn C.G., Mc Connel J., Barry M.J. et al. Guideline on the Management of Benign Prostatic Hypertrophy, AUA. http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines/main-reports/bph-management/preface_toc.pdf.
- Milani S., Djavan B. Lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: latest updated on α_1 -adrenoceptor antagonists. BJU Int 2005;95(Suppl 4):29–36.
- Van Dijk M.M., de la Rosette J.J., Michel M.C. Tamsulosin – modified-release and oral controlled absorption system formulation in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Therapy 2006;3:237–46.
- Nickel J.C., Sander S., Moon T.D. A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of alpha-adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia. Int J Clin Pract 2008;62:1547–59.
- Michel M.C., Vrydag W. Alpha1-, alpha2- and beta-adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate. Br J Pharmacol 2006;147(Suppl 2):S88–119.
- Guimaraes S., Moura D. Vascular adrenoceptors: an update. Pharmacol Rev 2001;53:319–56.
- Rudner X.L., Berkowitz B.A., Booth J.V. et al. Subtype specific regulation of human vascular α_1 -adrenergic receptors by vessel bed and age. Circulation 1999;100:2336–43.
- Michel M.C., Kenny B.A., Schwinn D.A. Classification of α_1 -adrenoceptor subtypes. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1995;352:1–10.
- Zhu J., Taniguchi T., Takauji R. et al. Inverse agonism and neutral antagonism at a constitutively active alpha1a-adrenoceptor. Br J Pharmacol 2000;131:546–52.
- Hein P., Goepel M., Cotecchia S., Michel M.C. A quantitative analysis of antagonism and inverse agonism at wild-type and constitutively active hamster α_{1B} -adreno-



- ceptors. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol 2001;363:34–9.
14. Zhang L., Taniguchi T., Tanaka T. et al. Alpha-1 adrenoceptor up-regulation induced by prazosin but not KMD-3213 or reserpine in rats. Br J Pharmacol 2002;135:1757–64.
15. Nagai A., Hara R., Yokoyama T. et al. Ejaculatory dysfunction caused by the new α_1 -blocker silodosin: a preliminary study to analyze human ejaculation using color Doppler ultrasonography. Int J Urol 2008;15:915–8.
16. Marks L.S., Gittelman M.C., Hill L.A. Rapid efficacy of the highly selective A1-adrenoceptor antagonist silodosin in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: pooled results of 2 phase 3 studies. J Urol 2009;181:2634–40.
17. Kawabe K., Yoshida M., Homma Y. Silodosin, a new α_1 A-adrenoceptorselective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: a results of a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study in Japanese men. BJU Int 2006;98:1019–24.
18. Speakman M.J., Snijder R.J., Anthonijs G., Doyle C.A. Patients on tamsulosin experiencing abnormal ejaculation choose to remain longer in clinical trials and have slightly better improvement in symptom score than other patients abstract. J Urol 2003;169(Suppl 4):334.
19. Roehrborn C.G., Lepor H., Kaplan S.A. et al. Retrograde ejaculation induced by silodosin is associated with greater urodynamic and symptomatic improvement in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. Podium presentation at the 85th annual meeting of the Western Section of the American Urological Association, October 25–29, 2009.
20. Лепор Г. Альфа-блокаторы: отбор на селективность. Истинно селективный альфа-блокатор. Урол сегодня 2013;3(25):3.
21. Говоров А.В. Альфа-блокаторы: отбор на селективность. Альфа-блокаторы: уроселективность по максимуму. Урол сегодня 2013;3(25):1–2.
22. Монторси Ф. Альфа-блокаторы: отбор на селективность. Альфа-блокаторы: наука в фокусе. Урол сегодня 2013;3(25):4.
23. Мельников А.В. Послеоперационная острая задержка мочеиспускания: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. 136 с.
24. Tatemichi S., Kobayashi K., Maezawa A. et al. α_1 -Adrenoceptor subtype selectivity and organ specific city of silodosin (KMD-3213). Yakugaku Zasshi 2006;126:209–16.
25. Watanabe T., Ozono S., Kageyama S. A randomized crossover study comparing patient preference for tamsulosin and silodosin in patients with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. J Int Med Res 2011;39(1):129–42.
26. Marks L.S., Gittelman M.C., Hill L.A. et al. Rapid efficacy of the highly selective alpha1A-adrenoceptor antagonist silodosin in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: pooled results of 2 phase 3 studies. J Urol 2009;181(6):2634–40.
27. Chapple C., Montorsi F., Tammela T. et al.; European Silodosin Study Group. Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: results of an international, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled clinical trial performed in Europe. Eur Urol 2011;3(59):342–52.
28. Montorsi F. Profile of silodosin. Eur Urol 2010;4(Suppl 9):491–5.
29. Яровой С.К. Силодозин — новый препарат группы селективных α_1 -адрено-блокаторов. Экспер и клин урол 2012;3:57–62.
30. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Diuretic versus alpha-blocker as first-step antihypertensive therapy. Final results from the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). Hypertension 2003;42:239–46.
31. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). JAMA 2002;288(23):2981–97.
32. Blaivas J., Marks B., Weiss J. et al. Differential diagnosis of overactive bladder in men. J Urol 2009;182(6):2814–7.
33. Abrams P.H., Farrar D.J., Turner-Warwick R.T. et al. The results of prostatectomy: a symptomatic and urodynamic analysis of 152 patients. J Urol 1979;121:640–2.
34. Гаджиева З.К. Уродинамические исследования в диагностике и лечении нарушений мочеиспускания: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009.
35. Тангриберганов М.Р. Особенности лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы в сочетании с клиническими симптомами гиперактивного мочевого пузыря: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2011.
36. Ohtake A., Ukai M., Hatanaka T. et al. *In vitro* and *in vivo* tissue selectivity profile of Solifenacin succinate (YM905) for urinary bladder over salivary gland in rats. Eur J Pharmacol 2004;492:243–50.
37. Chapple C., Herschornb S., Abrams P. et al. Tolterodine treatment improves storage symptoms suggestive of overactive bladder in men treated with alpha-blockers. Eur Urol 2009;56(3):534–41.
38. Abdel-Khalek M., Nabieh A., Ibrahim E. Do muscarinic receptors of the prostate have a significant role in the pathophysiology of bladder outlet obstruction? phase 1 (*in vitro*) study. Eur Urol Suppl 2006;5(2):120.
39. Козырев С.В. Диагностика и лечение гиперактивного мочевого пузыря у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2008.
40. Saito H., Yamada T., Oshima H. et al. A comparative study of the efficacy and safety of tamsulosin hydrochloride alone and combination of propiverine hydrochloride and tamsulosin hydrochloride in the benign prostatic hypertrophy with pollakisuria and/or urinary incontinence. Jpn J Urol Surg 1999;12:525–36.
41. Athanasiopoulos A., Gyftopoulos K., Giannitsas K. et al. Combination treatment with an α -blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study. J Urol 2003;169:2253–6.
42. Lee K.S., Kim D.Y., Kim J.C. et al. Combination treatment with propiverine hydrochloride plus doxazosin gits in men with overactive bladder coexisting benign prostatic obstruction: a prospective, randomized, controlled, multicenter study. ICS annual meeting, 2004 (abstr. 207).
43. Lee K.S., Choo M.S., Kim D.Y. et al. Combination treatment with propiverine hydrochloride plus doxazosin controlled release gastrointestinal therapeutic system formulation for overactive bladder and coexisting benign prostatic obstruction: a prospective, randomized, controlled multicenter study. J Urol 2005;174:1334–8.
44. Kaplan S.A., Roehrborn C.G., Rovner E.S. et al. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. JAMA 2006;296(19):2319–28.
45. MacDiarmid S.A., Peters K.M., Chen A. et al. Efficacy and safety of extended-release oxybutynin in combination with tamsulosin for treatment of lower urinary tract symptoms in men: randomized, double-blind, placebo-controlled study. Mayo Clin Proc 2008;83(9):1002–10.
46. Drake M., Chapple C., van Kerrebroeck P. et al. Efficacy of combination therapy with tamsulosin OCAS and solifenacin in NEPTUNE: Results from a randomised, phase 3 trial in men with LUTS. Eur Urol 2012; EAU abstracts #746H.