

Предпочтения пациентов в выборе альфа-адреноблокаторов при лечении расстройств мочеиспускания у больных ДГПЖ

Preferences of the patients in terms of alpha-blocker choice during the treatment of BPH-induced voiding dysfunction

A.E. Vishnevsky, I.V. Lukianov, A.V. Markov

We present a study, which included the patients with voiding dysfunction due to the confirmed diagnosis of the benign prostatic hyperplasia (BPH). They were treated using 2 types of alpha-blockers – tamsulosin (T) and doxazosin (D). The preferences were analyzed.

The study was randomized, cross, comparative and open. All patients were randomized in two groups with 17 men in each: T-D group (tamsulosin 0.4 mg once per day during 6 weeks, then doxazosin 2 mg once per day during 1 week following by 4 mg of doxazosin during weeks 2 and 3 and 6 mg for the weeks 4-6) and D-T group (doxazosin 2 mg once per day during 1 week following by 4 mg of doxazosin during weeks 2 and 3 and 6 mg for the weeks 4-6, then tamsulosin 0.4 mg once per day for 6 weeks). The efficacy was similar for both medications when controlled for urodynamic criteria with a small non-significant trend in favor of tamsulosin.

Side effects were more often during doxazosin intake (32.4% vs. 23.5% for tamsulosin). Seven out of 8 cases of side effects for tamsulosin were related to the sexual dysfunction (retrograde ejaculation, erectile dysfunction).

The preferences analysis showed that patients with the age more than 65 years were prone to choose tamsulosin for further treatment. More young, sexually active patients preferred more often to use doxazosin.

А.Е. Вишневский, И.В. Лукьянов, А.В. Марков
Кафедра урологии и хирургической андрологии РМАПО,
ГКБ им С.П. Боткина

По данным международного общества по изучению расстройств мочеиспускания (ICS), доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) наблюдается в среднем у 80% мужчин старше 60 лет. Ведущим в консервативном лечении ДГПЖ, по-прежнему остается медикаментозная терапия [1]. На сегодняшний день в лечении симптомов нижних мочевых путей (СНМП), обусловленных ДГПЖ, наиболее широко используются альфа1-адреноблокаторы, ингибиторы 5-альфа-редуктазы, препараты растительного происхождения и М-холиноблокаторы. Стандарты медикаментозной терапии ДГПЖ были приняты на основе результатов крупномасштабных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований. Наиболее эффективными препаратами зарекомендовали себя α -адреноблокаторы, их широкое использование позволяет отсрочить, а в ряде наблюдений и предотвратить оперативное лечение ДГПЖ [2].

Принято считать, что клиническая эффективность всех α 1-адреноблокаторов в отношении СНМП

примерно сопоставима, а выбор того или иного препарата в рутинной практике зачастую зависит от предпочтения пациента [3, 4, 5, 6]. Критериями выбора пациентами того или иного препарата могут являться: удобство применения, экономическая эффективность и выраженность побочных эффектов. При этом выбор конкретного препарата зависит от предпочтения врача, а также от информированности пациента. Если говорить об эволюции α 1-адреноблокаторов в целом, то приоритетным направлением является создание суперселективных препаратов пролонгированного действия с минимальным количеством возможных побочных эффектов. При этом улучшение качества жизни пациента – важный аспект лечения и основная цель [7, 8, 9, 10].

Оценка предпочтений пациентов, страдающих ДГПЖ, привлекает внимание исследователей недавно. В данном сравнительном исследовании участвовали пациенты, получавшие в течение определенного периода времени наиболее широко применяемый α 1-адреноблокатор – тамсулозин, и α 1-адреноблокатор – доксазозин, как наиболее долго применяемый препарат в РФ. Оценивались

долговременные предпочтения участников (какой препарат пациент желал бы принимать после окончания исследования).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены пациенты, обратившиеся в клинику урологии и хирургической андрологии Российской медицинской Академии последипломного образования на базе ГКБ им. С.П. Боткина в период с февраля 2012 года по декабрь 2012 года, не получавшие лечения ранее. У всех участников исследования имелись расстройства мочеиспускания, ассоциированные с ДГПЖ; средний балл по Международной системе суммарной оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы (IPSS) был > 15 , балл по шкале IPSS-QoL > 3 .

Каждый пациент предоставил письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование являлось рандомизированным, перекрестным, сравнительным и открытым. Пациенты были рандомизированы в две группы:

- группа Т-Д (тамсулозин 0,4 мг один раз в день в течение 6 недель, затем доксазозин 2 мг один раз в день в течение 1-й недели, 4 мг один раз в день в течение 2-й - 3-й недели, 6 мг в день - с 4-й по 6-ю неделю),
- группа Д-Т (доксазозин 2 мг один раз в день в течение 1 недели, 4 мг один раз в день 2-ю - 3-ю недели, 6 мг в день с 4-й по 6-ю неделю, затем тамсулозин 0,4 мг - один раз в день в течение 6 недель).

Исследуемые группы сравнивались при помощи перекрестного метода. Период «вымывания» препарата отсутствовал, поскольку прерывание лечения было признано неблагоприятным для пациентов.

Критерии включения в исследование: мужчины в возрасте старше 50 лет с симптомами нарушения мочеиспускания, обусловленные ДГПЖ, диагноз подтвержден результатами пальцевого ректального исследования не менее чем за 6 месяцев; максимальная скорость мочеиспускания 6-12 мл/с; объем мочеиспускания не менее 125 мл; объем остаточной мочи при трансабдоминальном сканировании не

более 200 мл; сумма баллов по шкале IPSS более 12; объем предстательной железы при ТРУЗИ более 30 см³.

Критериями оценки результатов лечения являлись: сумма баллов по IPSS и IPSS-QoL; максимальная (Q_{max}) и средняя скорости (Q_{ave}) потока мочи; а также объем остаточной мочи после мочеиспускания (PVR). Перечисленные показатели оценивались исходно и через 6 и 12 недель. Отдельно были оценены результаты для двух возрастных подгрупп: пациенты > 65 лет и ≤ 65 лет.

Для определения предпочтений в отношении исследуемых препаратов все пациенты по окончании срока наблюдения (12 недель) подвергались открытому опросу. Пациентам предлагалось ответить на вопрос: «Каким препаратом он бы хотел продолжить лечение?», а так же объяснить причины выбора.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в исследование было включено 34 пациента (по 17 человек в каждой группе). Средний возраст составил $67,3 \pm 6,3$ лет (от 50 до 81 года). Анализ эффективности проводился для всех пациентов из

групп Т-Д и Д-Т, завершивших исследование (выбывших не было). Обе группы были сравнимы по исходным характеристикам (табл.1).

На фоне лечения в обеих группах наблюдалось статистически значимое улучшение исходных показателей к 6-й и 12-й неделям исследования (сумма баллов по IPSS, $p < 0,01$, IPSS-QoL, $p < 0,05$; обструктивные ($p < 0,05$) и ирритативные ($p < 0,05$) симптомы) (табл. 2). В обеих группах имело место статистически значимое увеличение Q_{max} по сравнению с исходным параметром ($p < 0,01$), сравнение же данных 6-й и 12-й недель, значимой разницы не выявило. При сравнении групп на 6-й неделе наблюдения было отмечено лучшие уродинамические показатели в группе тамсулозина, однако разница не была статистически достоверной ($p > 0,05$). Аналогичная картина наблюдалась к 12-й неделе после смены препарата в группах пациентов. Отмечалось незначительное улучшение уродинамических характеристик при переходе с доксазозина на тамсулозин, и некоторое их снижение в группе, перешедшей с тамсулозина на доксазозин. Однако, как и на рубеже 6 недель наблюдения, эти различия не были статистически достоверными.

Таблица 1. Исходные характеристики больных ДГПЖ, имеющих СНМП

ПОКАЗАТЕЛЬ	Группа Т-Д	Группа Д-Т	Статистическая значимость
Возраст (лет)	67,4 + 6,2	67,3 + 6,1	NS
IPSS			
Сумма баллов по шкале IPSS	18,1 ± 5,2	17,4 ± 5,9	NS
Сумма баллов - обструктивные симптомы	7,1 ± 4,1	6,9 ± 3,1	NS
Сумма баллов - ирритативные симптомы	8,2 ± 2,5	7,6 ± 3,7	NS
Сумма баллов по шкале QoL	4,1 ± 1,0	3,9 ± 0,7	NS
Q _{max} (мл/с)	9,2 ± 5,1	8,9 ± 5,3	NS
Q _{ave} (мл/с)	4,2 ± 2,1	4,1 ± 2,3	NS
Объем остаточной мочи (мл)	39,7 ± 31,8	41,1 ± 40,2	NS
Объем предстательной железы (см ³)	43,1 ± 13,0	39,1 ± 14,3	NS

Данные представлены в виде «среднее ± стандартное отклонение»
NS-отсутствие статистически значимых различий ($p < 0,05$)

Таблица 2. Изменение основных уродинамических характеристик у больных ДГПЖ, имеющих СНМП, при приеме тамсулозина и доксазазина

		Группа Т-Д	Группа Д-Т
Сумма баллов IPSS $p < 0,01$	До лечения	18,1 ± 5,2	17,4 ± 5,9
	6-я неделя	13,7 ± 4,3	13,9 ± 4,7
	12-я неделя	13,9 ± 5,0	13,8 ± 4,2
Сумма баллов IPSS - обструктивная симптоматика $p < 0,05$	До лечения	7,1 ± 4,1	6,9 ± 3,1
	6-я неделя	5,8 ± 2,6	5,7 ± 3,4
	12-я неделя	5,6 ± 3,1	5,7 ± 3,2
Сумма баллов IPSS - ирритативная симптоматика $p < 0,05$	До лечения	8,2 ± 2,5	7,6 ± 3,7
	6-я неделя	6,0 ± 4,2	5,9 ± 3,9
	12-я неделя	5,8 ± 3,2	5,9 ± 2,7
Сумма баллов по шкале QoI $p < 0,05$	До лечения	4,1 ± 1,0	3,9 ± 0,7
	6-я неделя	3,0 ± 1,2	3,1 ± 0,9
	12-я неделя	3,0 ± 1,0	3,0 ± 1,1
Количество остаточной мочи (мл) $p < 0,05$	До лечения	39,7 ± 31,8	41,1 ± 40,2
	6-я неделя	16,7 ± 22,1	18,2 ± 21,5
	12-я неделя	13,4 ± 14,3	16,1 ± 22,1
Максимальная скорость потока мочи (Q_{max}) $p < 0,01$	До лечения	9,2 ± 5,1	8,9 ± 5,3
	6-я неделя	14,8 ± 3,4	14,2 ± 4,1
	12-я неделя	15,1 ± 3,9	14,8 ± 3,6

Показатели количества остаточной мочи к 6-й и 12-й неделям достоверно улучшались в обеих группах по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$).

Нежелательные реакции, зарегистрированные во время проведения исследования, перечислены в табл. 3. Как было сказано выше, встречавшиеся нежелательные реакции не

повлекли за собой отказ от приема препаратов и все пациенты закончили программу наблюдения. Общая частота нежелательных реакций во время приема тамсулозина была несколько ниже, чем во время приема доксазазина (23,5% и 32,4%, соответственно; $p < 0,05$), однако побочные эффекты тамсулозина у ряда пациентов существенно повлияли на выбор

препарата для дальнейшего лечения. У 5 (14,7%) пациентов была отмечена ретроградная эякуляция. Это были мужчины в возрасте до 60 лет, с достаточной сексуальной активностью. Нарушения эякуляции проявлялись у них строго на фоне приема тамсулозина и не отмечались при переходе на доксазозин. Отдельно заслуживают комментария два случая эректильной дисфункции. Они так же были отмечены у двух из пяти пациентов, у которых имела место ретроградная эякуляция и высокая степень тревожности в связи с этим. По нашему мнению здесь имела место психогенная форма эректильной дисфункции на фоне тревожности и обеспокоенности данных мужчин расстройствами эякуляции. Это подтверждается дальнейшей информацией от пациентов, которые после завершения приема тамсулозина не отмечали ни ретроградной эякуляции, ни нарушений эрекции. Ни один из 34 пациентов не отметил за время наблюдения ухудшения качества мочеиспускания. Влияние на системное артериальное давление отметили 5 пациентов, что выражалось в кратковременных головокружениях. В 4-х случаях эти симптомы наблюдались при лечении доксазозинем на фоне дозы 6мг/сут. Симптомы головокружения были нивелированы при снижении дозы до 4мг/сут. У одного пациента, отметившего эпизоды головокружения на фоне терапии тамсулозином, этот эффект был временным, не приведшим к отказу от приема препарата.

Таблица 3. Нежелательные реакции у больных ДГПЖ, имеющих СНМП, при приеме тамсулозина и доксазазина

Нежелательная реакция	Тамсулозин n (%)	Доксазозин n (%)
Ретроградная эякуляция	5 (14,7)	0
Диарея	0	0
Заложенность носа	0	1 (2,9)
Головокружение	1 (2,9)	4 (11,8)
Затрудненное мочеиспускание	0	0
Учащенное мочеиспускание	0	0
Эректильная дисфункция	2 (5,8)	0
Сонливость	0	3 (8,8)
Крапивница	0	1 (2,9)
Сухость во рту	0	2 (5,8)
Всего	8 (23,5)	11 (32,4)

АНАЛИЗ ПО ВОЗРАСТНЫМ ПОДГРУППАМ

Отдельно были оценены результаты эффективности и безопасности препаратов для двух возрастных подгрупп: ≤ 65 лет (n = 18) и > 65 лет (n=16).

Динамика уродинамических характеристик, количество остаточной мочи, снижение баллов по опросникам IPSS и QoI в обеих группах достоверно не отличались между собой. В обеих возрастных подгруппах, вне зависимости от порядка приема препаратов (Т-Д или Д-Т) к 6-й неделе достоверно улучшались следующие показатели: суммарный балл по IPSS ($p < 0,01$), Q_{max} ($p < 0,01$), количество остаточной мочи ($p < 0,05$).

Таблица 4. Критерии выбора больным альфа-адреноблокатора для дальнейшего лечения

Критерий выбора	Тамсулозин, n (%)	Доксазозин, n (%)	Ни один из указанных препаратов, n (%)
Затрудняюсь ответить	1 (2,9)	2 (5,8)	–
Эффективность	10 (29,4)	3 (8,8)	–
Отсутствие/небольшое количество побочных эффектов	4 (11,8)	8 (23,5)	–
Преимущество режима дозирования	5 (14,7)	0	–
Всего	20 (58,8)	13 (38,3)	1(2,9)

Частота нежелательных реакций у больных ≤ 65 лет была ниже, чем в старшей возрастной группе – 7 против 12. Однако все 7 случаев нежелательных реакций у молодых пациентов были связаны с расстройствами сексуальной функции и наблюдались на фоне приема тамсулозина. Остальные 12 эпизодов побочных реакций, приведенные в табл. 3, были отмечены в старшей возрастной группе.

По окончании 12 недель наблюдения пациенты ответили на вопрос: «Каким препаратом Вы бы хотели продолжить лечение?». Большинство пациентов – 20 (58,8%) выбрали тамсулозин, а в пользу доксазозина высказалось 13 (38,3%), один пациент отказался использовать в дальнейшем оба препарата. Причины, по которым пациенты предпочли тот или иной препарат отражены в табл. 4.

Все 13 пациентов отдавших предпочтение доксазозину были мужчинами из возрастной подгруппы ≤ 65 лет.

Несмотря на разные критерии выбора, побудившие пациентов отдать предпочтение одному из двух препара-

тов, главным общим критерием являлось - качество жизни, подразумевающее не только эффективность препарата в отношении симптомов нижних мочевых путей, но минимизацию возможных нежелательных реакций препарата. Для молодых, сексуально активных пациентов, отсутствие негативного влияния на сексуальную функцию стало определяющим критерием при выборе препарата доксазозин, хотя большинство из них субъективно отмечало несколько более высокую эффективность тамсулозина в отношении лечения расстройств мочеиспускания. В старшей возрастной подгруппе главными критериями выбора препарата стали преимущества режима дозирования и отсутствие/небольшое количество побочных эффектов, при этом возможное негативное влияние на половую функцию имело минимальное значение. Критерий «высокая эффективность», независимо от возрастной группы, оказался ведущим у пациентов, не имевших в процессе наблюдения побочных эффектов от приема препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует сказать, что, поскольку ДГПЖ оказывает влияние на качество жизни пациента, при подборе терапии необходимо учитывать как индивидуальные особенности больного, так и преимущества того или иного препарата. В настоящем исследовании продемонстрировано, что даже среди $\alpha 1$ -адреноблокаторов, специально разработанных для лечения ДГПЖ, имеются выраженные различия в отношении предпочтений пациентов. Мы считаем, что выбор пациента определяется эффективностью препарата, нежелательными реакциями, а также простотой и удобством применения. Данные литературы и результаты, полученные в настоящем исследовании, демонстрируют некоторые различия между тамсулозином и доксазозинном. Несмотря на небольшую выборку пациентов, можно говорить о сравнимой эффективности тамсулозина и доксазозина в отношении симптомов нижних мочевых путей при суммарно несколько меньшем количестве побочных эффектов на фоне приема тамсулозина. Однако характер нежелательных явлений, их огромное значение для качества жизни многих пациентов, позволяет делать выбор в пользу некоторых давно известных $\alpha 1$ -адреноблокаторов, в частности доксазозина, без особой потери в эффективности лечения симптомов нижних мочевых путей. ■

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, симптомы нижних мочевых путей, лечение, альфа1-адреноблокаторы, тамсулозин, доксазозин.

Key words: benign prostatic hyperplasia, lower urinary tract symptoms, treatment, alpha adrenoblockers, tamsulosin, doxazosin.

ЛИТЕРАТУРА

- Holtgrewe HL. The medical management of lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. // UrolClin North Am. 1998. Vol. 25. P. 555 - 569.
- Montorsi F, Roehrborn C, Garcia-Penit J, Roeleveld TA, Alimi JC, Gagnier P, Wilson TH. The effects of dutasteride or tamsulosin alone and in combination on storage and voiding symptoms in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH): 4-year data from the Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) study. // BJU Int. 2011. Vol. 107, N 9. P. 1426-1431.
- Nordling J. Efficacy and safety of two doses (10 and 15 mg) of alfuzosin or tamsulosin (0.4 mg) once daily for treating symptomatic benign prostatic hyperplasia 2005. // BJU. 1995. Vol. 95, N 7. P. 1006-10012.
- Kyprianou N, Litvak JP, Borkowski A, Alexander R, Jacobs SC. Induction of prostate apoptosis by doxazosin in benign prostatic hyperplasia. // J Urol. 1998. Vol. 159, N 6. P. 1810 -1815.
- Furuya S, Kumamoto Y, Yokoyama E, Tsukamoto T, Izumi T, Abiko Y. Alpha-Adrenergic activity and urethral pressure in prostatic zone in benign prostatic hypertrophy. // J Urol. 1982. Vol. 128, N 4. P. 836-839.
- Лоран О.Б., Вишневский Е.Л., Вишневский А.Е. Лечение расстройств мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией простаты адреноблокаторами. М., 1998. 124 с.
- Lepor H. The evolution of alpha-blockers for the treatment of benign prostatic hyperplasia. // Rev Urol. 2006. Vol. 8, Suppl 4. P.3-9.
- Abrams P, Schulman CC, Vaage S, and the European Tamsulosin Study Group. Tamsulosin a selective alpha1-adrenoreceptor antagonist: a randomized, controlled trial in patients with benign prostatic "obstruction" (symptomatic BPH). // Br J Urol. 1995. Vol. 76. P. 325-336.
- Chapple CR, Wyndaele JJ, Nordling J, Boeminghaus F, Ypma AF, Abrams P. Tamsulosin, the first prostate-selective alpha1-adrenoreceptor antagonist: a meta-analysis of two randomized, placebo-controlled multi-centre studies in patients with benign prostatic obstruction (symptomatic BPH). // Eur Urol. 1996. Vol. 29, N 2. P. 155-167.
- Narayan P, Tewari A, and the Members of United States 93-01 Study Group. A second phase III multi-centre placebo-controlled study of 2 dosages of modified release tamsulosin in patients with of benign prostatic hyperplasia. // J Urol. 1998. Vol. 160. P. 1701- 1706.