

Альфа-адреноблокаторы и профилактика рака предстательной железы – миф или реальность?

В.И. Зайцев

Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы

Разработка методов профилактики рака предстательной железы (РПЖ) является одним из важнейших заданий современной урологии. Одними из наиболее часто используемых при гиперплазии ПЖ препаратами являются адреноблокаторы (АБ). Проведенные исследования свидетельствуют о возможности влияния длительного использования АБ на диагностику и течение РПЖ, хотя полученные результаты неоднозначны и отличаются касательно разных представителей АБ. Учитывая частоту назначения АБ у пожилых мужчин, нужны дальнейшие хорошо спланированные исследования для получения более достоверных данных.

Ключевые слова: рак предстательной железы, профилактика, адреноблокаторы.

Проблема диагностики и лечения рака предстательной железы (РПЖ) была и остается одной из наиболее важных в современной урологии. Это связано прежде всего с распространенностью заболевания и его возможными фатальными последствиями для пациента. Так, по среднемировым данным он занимает третье место среди причин смерти от злокачественных новообразований (а в некоторых странах до недавнего времени он был на первом месте) и шестое – среди наиболее значимых причин смерти у мужчин во всем мире. По данным Международного агентства по изучению рака, в 2008 году зарегистрировано 899 тыс. новых случаев заболевания и 258 тыс. смертей. Если данная тенденция будет сохраняться, тогда в 2030 году будут диагностированы около 1 700 000 новых случаев и 499 тыс. смертей от РПЖ. В Украине по данным бюллетеня Национального канцер-реестра за последние 10 лет отмечается рост заболеваемости РПЖ на 30%, что обусловлено не только биологическими особенностями опухоли в популяции, но и является результатом улучшения диагностики (введение скрининга с помощью простатоспецифического антигена – ПСА): если в 2004 году данное заболевание впервые было диагностировано в 5986 случаях, то в 2013 году – в 7786 новых случаев [1]. Однако уровень выявления заболевания на начальной стадии (I–II стадия) остается низким и составляет 43,2% (в 2013 году) по сравнению с 80–85% в развитых странах. Наряду с этим, низкий уровень предоставления специализированного лечения приводит к высокой смертности и низкого показателя пятилетней выживаемости (при I–II стадии – 66,8%, при III стадии – 41,3%, при IV стадии – 13,8%), тогда как мировой показатель при локализованном РПЖ составляет около 100%, при метастатическом – 28,8%.

Ежегодно около 18% больных умирают с впервые установленным диагнозом РПЖ [1].

В последние два десятилетия течение этого заболевания стало более благоприятным прежде всего в результате активного использования ПСА как маркера диагностики и контроля лечения РПЖ. Консервативное лечение направлено на влияние на уровень тестостерона или на блокирование рецепторов андрогенов (РА). К сожалению, в течение 18–30 мес у абсолютного большинства пациентов возникает нечувствительность к гормонотерапии, что заставляет искать новые пути воздействия на РПЖ. В то же время, накопление большого количества информации об особенностях протекания РПЖ показало, что у определенного числа пациентов активное лечение не дает преимуществ в выжи-

ваемости, и в последние годы все больше пациентов лечатся консервативно или состоят под активным наблюдением. Данные тенденции приводят к все большей заинтересованности в возможностях консервативного лечения РПЖ с минимальными побочными эффектами, а также возможностям его профилактики.

В последнее время было проведено много исследований различного формата с различными веществами, которые могли бы предупредить возникновение РПЖ или уменьшить его активность в случае неагрессивного РПЖ, особенно у мужчин пожилого возраста. Нами была уже опубликована обзорная статья относительно возможностей использования ингибиторов 5-альфа-редуктазы (АРИ) для профилактики РПЖ.

Но наиболее популярными препаратами первой линии лечения доброкачественной гиперплазии ПЖ (ДГПЖ) и симптомов нижних мочевых путей (СНМП) является альфа-адреноблокаторы (АБ), и понятно, что их возможное влияние на течение РПЖ не может не интересовать врачей.

Интересно, что первые сведения о такой связи были опубликованы в начале 2000-х годов. С начала исследования АБ касались воздействия на динамический компонент обструкции, который отвечал за появление дизурических расстройств у таких пациентов. Однако позже стали обращать внимание на механизмы регуляции апоптоза (запрограммированной смерти клеток) и клеточной пролиферации в ПЖ, особенно в аспекте взаимоотношений клеток стромы и эпителия, что было основой для появления ее опухолей – как доброкачественных, так и РПЖ.

В то время первые АБ только начинали широко внедрять и первые сообщения касались теразозина и доксазозина, хиназолин-производных АБ [2, 3]. Они позволили получить свидетельство того, что АБ могут влиять на рост ПЖ через стимуляцию апоптоза эпителия как при его доброкачественных процессах, так и при раке. Это, в свою очередь, приводило к изменениям баланса между пролиферацией и гибелью клеток ПЖ при пролиферативных процессах.

В одном из первых исследований сравнивали 2 группы пациентов с ДГПЖ: первая лечилась теразозином по поводу obstructивных симптомов (34 пациентов). Но в дальнейшем у лиц этой группы был диагностирован РПЖ, и они были прооперированы [3]. Контрольная группа – 25 пациентов с РПЖ, не получавших лечения. Было обнаружено значительную индукцию апоптоза клеток опухоли у пациентов, пролеченных теразозином, по сравнению с не получавшими лечение. Более того, было показано достоверное снижение микрососудистой плотности по сравнению с группой контроля, что коррелировало с уменьшением индекса апоптоза в участках опухоли. Авторы пришли к выводу, что это первое свидетельство того, что теразозин уменьшает васкуляризацию тканей ПЖ, что может иметь потенциальный противоопухолевый эффект при РПЖ.

В другой работе [4] изучалось влияние теразозина и альфузозина на апоптоз клеток ПЖ *in vitro* и *in vivo*. Авторы выявили положительное влияние на апоптоз обоих препаратов, они связаны с дерегуляцией сигнальных путей через влияние на бета-трансформирующий фактор роста и нарушения межклеточных взаимодействий при воздействии на межклеточный матрикс. Авторы считают, что усиление апоптоза гладкомышечных клеток является дополнительным молекулярным механизмом, ко-

торый может улучшать эффект АБ на СНМП, особенно при длительном их использовании. Данные механизмы также могут служить основой влияния препаратов на течение РПЖ. Полученные эффекты авторы не связывали с основным влиянием препаратов на адrenoрецепторы.

Исследования в этом направлении продолжались, и в последние годы получены новые экспериментальные данные. Ряд авторов пробовал найти другие пути возможного воздействия АБ на опухолевые процессы в ПЖ. Например, изучали возможность влияния через окситоцин [5]. Последний является одним из наиболее важных факторов паракриной регуляции в ПЖ. Он отвечает прежде всего за тонус мышц в расслабленном их состоянии и за их сокращения (что хорошо известно и давно используется гинекологами). Есть свидетельства того, что нарушение концентрации окситоцина за счет воздействия на специальный фермент инсулин-регулирующую аминопептидазу (ИРА) может быть одним из факторов появления ДППЖ и РПЖ. Авторы использовали введение доксазозина крысам (15 дней) для изучения влияния препарата на концентрацию окситоцина в ПЖ и сравнивали с контрольной группой крыс. Изучение удаленной ПЖ показало, что в опытной группе активность ИРА увеличилась на 59%, а концентрация окситоцина – на 26%. Был сделан вывод, что доксазозин у крыс влияет на концентрацию как ИРА, так и окситоцина, а ИРА может быть одним из будущих механизмов влияния на концентрацию окситоцина при физиологических и патологических состояниях (как ДППЖ и РПЖ).

Были проведены также дальнейшие исследования по влиянию АБ на ангиогенез. В работе тайваньских авторов было исследовано влияние теразозина на рост и развитие васкулярных эндотелиальных клеток в эксперименте [6]. Было установлено, что празозин угнетает их развитие с дозозависимой силой. В то же время, это касалось не всех, а только определенных линий клеток. Авторы сделали вывод, что празозин обладает антиангиогенной активностью в отношении определенных видов клеток.

Похожие результаты были получены в другом исследовании [7], где изучали три АБ (нафтопидил, тамсулозин и силодозин). В эксперименте исследовали их эффект на фибробласты при РПЖ. Исследование *in vivo* показало значительное уменьшение роста опухолевых клеток типа E9, полученных из клеток РП. При анализе *in vitro* нафтопидил и силодозин показали антипролиферативный эффект независимо от андрогенной чувствительности клеток РПЖ. В то же время, наиболее выраженный эффект на фибробласты отмечен именно у нафтопидила. Такой специфический маркер, как интерлейкин 6, определяли в значительно меньшем количестве при лечении нафтопидилом, что сопровождалось угнетением пролиферации клеток, а силодозин только незначительно индуцировал апоптоз клеток РПЖ. Авторы заключают, что нафтопидил имеет наиболее выраженную активность в отношении супрессии пролиферации клеток стромы, что уменьшает количество туморогенного растворимого фактора, что может быть использовано для уменьшения стромальной поддержки клеток опухоли.

Были проведены также несколько исследований по частоте РПЖ у пациентов, получавших АБ. В достаточно большом исследовании нафтопидил (нафталлиноподобный АБ) сравнивали с тамсулозином [8]. В исследовании был включен 1781 пациент, которые получали один из указанных АБ минимум 3 мес в период 2003–2010 гг. Изучали как клинические данные (частота РПЖ), так и лабораторные (апоптоз, иммуногистохимические методы, трансформирующий фактор роста- β). Анализ показал уменьшение частоты РПЖ, при этом реже РПЖ возникал в группе нафтопидила и это уменьшение было более выраженным при большей продолжительности использования препарата. Маркер резистентности к апоптозу Vcl2 реже оказывался также в группе нафтопидила. Был сделан вывод, что нафтопидил уменьшает частоту РПЖ за счет усиления апоптоза, преимущественно в клетках опухоли, и блокирует трансформирующий фактор роста- β .

Приведенные выше и другие подобные экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что хиназолин-производные АБ могут усиливать апоптоз клеток ПЖ, а также других клеток – при доброкачественной гиперплазии, гладкомышечных (мочевого пузыря, кардиомиоцитов), эндотелиальных и злокачественных клеток. Данный эффект не зависит от собственно блокировки альфа-адренорецепторов и проявляется при значительно большей концентрации препарата, чем та, которая нужна для блокировки рецепторов [9]. Последний факт уменьшает возможность практического применения данного эффекта, но хиназолин может быть использован как производное для синтеза новых препаратов, которые могут и не иметь альфа-блокирующей активности, но могут быть использованы для лечения рака с минимальными посторонними эффектами.

Но врачей больше интересуют именно клинические исследования в направлении взаимосвязи ДППЖ и РПЖ и влияния на эти заболевания длительного лечения ДППЖ. Одно из крупнейших исследований было проведено в Дании и охватывало более 3 млн мужчин [10]. Из них у 53,315 был диагностирован РПЖ и за период анализа (1980–2006 гг.) от РПЖ умерли 25,459 мужчин. ДППЖ была диагностирована клинически (n=187,591) или гистологически (n=77,698). Соответственно, данные пациенты лечились или АБ (n=143,365), или ингибиторами 5-альфа-редуктазы (n=47,465). В каждой группе определяли частоту возникновения и смертность от РПЖ. Проведенный анализ показал, что риск РПЖ увеличивался в 2,2 раза для мужчин, госпитализированных по поводу ДППЖ, и в 3,3 раза – у оперированных по поводу ДППЖ по сравнению с контролем (пациенты без ДППЖ). Соответствующий риск смерти от РПЖ был более чем в 2 раза выше для первой группы и у 7,9 раза – для второй. Риск РПЖ при лечении АБ увеличивался в 4,5 раза и при лечении АРЕ – в 2,5 раза. Авторы пришли к выводу, что у датских мужчин с ДППЖ риск РПЖ увеличивается в 2–3 раза и риск смерти от него – в 2–8 раз. Но полученные результаты, по нашему мнению, не следует переносить на всю популяцию мужчин, ведь пациенты с признаками ДППЖ, особенно госпитализированные и прооперированные, подлежат обязательному скринингу на РПЖ, и поэтому частота диагностирования РПЖ у таких пациентов, разумеется, будет значительно выше, чем у необследованных мужчин. Соответственно, по этим же причинам не следует делать вывод о положительном влиянии лечения ДППЖ на появление РПЖ. Польские ученые в небольшом исследовании изучали влияние лечения АРЕ финастеридом (первая группа) и АБ доксазозин (вторая группа) на развитие предопуховых состояний в ПЖ (простатической интраэпителиальной неоплазии и атипичной мелкоакцианарной пролиферации) у 213 мужчин с ДППЖ в течение 4 лет [11]. Каждые 6–7 мес пациентам проводили плановую биопсию, результаты которой тщательно оценивали. При сравнении между группами оказалось, что частота ремиссии была выше в первой группе (36% против 18%), что было статистически достоверно, как и частота прогрессии (7,1% против 5,7%, статистически недостоверно). То есть ремиссия предопуховых состояний чаще была при лечении финастеридом, но на их прогрессировании это не отражалось. Данные вопросы были рассмотрены в недавнем обзоре S. Loeb и соавторов [12], который был посвящен анализу данных о взаимосвязи между развитием РПЖ при лечении АБ. При анализе существующих исследований автор сделал вывод, что часть проведенных исследований свидетельствует о возможности уменьшения агрессивности РПЖ, однако в некоторых исследованиях, наоборот, авторы выявили увеличение частоты РПЖ при лечении АБ. Однако сравнивать их результаты сложно, учитывая использование различных препаратов из группы АБ и различных методик выявления РПЖ. Данные расхождения не позволяют сделать окончательный вывод, однако взаимосвязь между развитием РПЖ и использованием АБ действительно существует.

Другим важным вопросом, который поднимается в литературе в последнее время, является влияние лечения АБ на показатели ПСА и на чувствительность диагностики РПЖ. В одном интересном исследовании итальянских ученых у пациентов с СНМП и повышенным уровнем ПСА (4 нг/мл и более) изучали влияние лечения тамсулозином на уровень ПСА [13]. Лечение проводили в течение 2 мес, после чего выполняли биопсию ПЖ. Всего было 80 пациентов со средним уровнем ПСА 7,8 нг/мл в начале и 8,1 нг/мл при окончании лечения. У 36,25% пациентов был диагностирован РПЖ по результатам биопсии. Интересно, что у пациентов с РПЖ во время лечения ПСА вырос (с 6,7 до 7,9 нг/мл), а у пациентов с ДППЖ – наоборот, уменьшился (с 6,9 до 5,1 нг/мл), оба изменения статистически достоверны. Среди тех, у кого ПСА уменьшился, только у 1 (из 38) был диагностирован РПЖ, но в группе мужчин без изменений ПСА РПЖ был определен в 66,7%. Было сделано заключение, что лечение тамсулозином уменьшает ПСА. В свою очередь, уменьшение ПСА после курса лечения тамсулозином позволяет лучше диагностировать РПЖ с чувствительностью 97%, специфичностью – 73% и диагностической точностью – 81%.

Похожие результаты получены в другом проспективном исследовании [14]. Оно было проведено на 48 мужчинах с ПСА 4,0–9,9 нг/мл без признаков задержки мочи, мочевой инфекции, РПЖ. Пациенты получали тамсулозин в течение 3 мес, после чего проводили биопсию ПЖ. За время лечения в общей группе пациентов ПСА, как и объем ПЖ, достоверно не изменились. Однако при сравнении группы пациентов с диагностированным

РПЖ с группой с ДППЖ было установлено, что ПСА значительно увеличился к концу лечения, а в группе ДППЖ – уменьшился. В группе ДППЖ также отмечалось более выраженное улучшение симптоматики и уродинамических показателей. Авторы делают вывод, что использование АБ может быть своего рода тестом для предотвращения ненужной биопсии у пациентов с незначительно повышенным ПСА и, с другой стороны, позволяет выделить группу большего риска существования РПЖ.

Таким образом, существующие на данный момент исследования позволяют утверждать, что АБ при длительном использовании имеют определенное, хотя до сих пор четко не установленное влияние на ход диагностирования РПЖ. В большинстве публикаций указано на возможность уменьшения частоты РПЖ, но эти данные неоднородны по различным представителям АБ и в основном экспериментальные. Данное действие АБ не связано с их влиянием на адоренорецепторы и проявляется при значительно больших концентрациях, чем обычные терапевтические. С другой стороны, использование АБ может иметь перспективу для определения группы высокого риска существования РПЖ у пациентов с незначительно повышенным ПСА. Указанные факты пока не имеют своего подтверждения в полноценных соответствующим образом спланированных клинических исследованиях и требуют тщательного изучения. В то же время, они свидетельствуют о том, что мы до сих пор не знаем всех особенностей использования альфа-блокаторов, хотя данные препараты уже более 30 лет широко назначают врачи во всем мире.

Альфа-адреноблокатори та профілактика раку передміхурової залози – міф чи реальність? В.І. Зайцев

Розроблення методів профілактики раку передміхурової залози (РПЗ) є одним з найважливіших завдань сучасної урології. Однією з груп препаратів, які часто вживають при гіперплазії ПЗ, є адреноблокатори (АБ). Проведені дослідження свідчать про можливість впливу тривалого використання АБ на діагностику та перебіг РПЗ, хоча отримані результати неоднозначні та відрізняються щодо різних представників АБ. Беручи до уваги велику частоту призначення АБ у чоловіків літнього віку, потрібні подальші добре сплановані дослідження для отримання більш достовірних даних.

Ключові слова: рак передміхурової залози, профілактика, адреноблокатори.

Alpha-blockers and prevention of prostate cancer – myth or reality? V.I. Zaitsev

Prostate cancer (PC) prophylactic is one of the most challenging tasks of modern urology. One of the most often prescribed drugs are adrenergic blockers (AB). Recent studies demonstrated possible their influence on diagnostic and clinical course of PC. Further appropriate planned studies needed to receive proved results.

Key words: prostate cancer, prophylactic, adrenergic blockers.

Сведения об авторе

Зайцев Валерий Иванович – Буковинский государственный медицинский университет, кафедра хирургии и урологии, 58002, г. Черновцы, Театральная площадь, 2. E-mail: vzaytsev@meta.ua

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. <http://users.i.kiev.ua/~ucr/>
2. Kyrianiou N, Jacobs SC. Induction of apoptosis in the prostate by alpha1-adrenoceptor antagonists: a novel effect of «old» drugs// Curr Urol Rep. – 2000. – Aug, 1 (2). – P. 89–96.
3. Keledjian K, Borkowski A, Kim G. et al. Reduction of human prostate tumor vascularity by the alpha1-adrenoceptor antagonist terazosin // Prostate. – 2001. – Jul 1; 48 (2). – P. 71–78.
4. Kyrianiou N. Doxazosin and terazosin suppress prostate growth by inducing apoptosis: clinical significance // J Urol. – 2003. – Apr, 169 (4). – P. 1520–1525.
5. Saniger MA, Ramirez-Expósito MJ, de la Chica S. et al. Alpha-1-adrenergic receptor blockade modifies insulin-regulated aminopeptidase (IRAP) activity in rat prostate and modulates oxytocin functions// Drug Metab Lett. – 2011. – Aug, 5 (3). – P. 192–196.
6. Liao CH, Guh JH, Chueh SC, Yu HJ. Anti-angiogenic effects and mechanism of prazosin// Prostate. – 2011. – Jun 15, 71 (9). – P. 976–84.
7. Hori Y, Ishii K, Kanda H. et al. Naftopidil, a selective [alpha]1-adrenoceptor antagonist, suppresses human prostate tumor growth by altering interactions between tumor cells and stroma// Cancer Prev Res (Phila). – 2011. – Jan, 4 (1). – P. 87–96.
8. Yamada D, Nishimatsu H, Kumano S. Reduction of prostate cancer incidence by naftopidil, an α_1 -adrenoceptor antagonist and transforming growth factor- β signaling inhibitor// Int J Urol. – 2013. – Dec, 20 (12). – P. 1220–1227.
9. Kyrianiou N, Vaughan TB, Michel MC. Apoptosis induction by doxazosin and

- other quinazoline alpha1-adrenoceptor antagonists: a new mechanism for cancer treatment?// Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. – 2009. – Dec, 380 (6). – P. 473–477.
10. Ørsted DD, Bojesen SE, Nielsen SF, Nordestgaard BG. Association of clinical benign prostate hyperplasia with prostate cancer incidence and mortality revisited: a nationwide cohort study of 3,009,258 men// Eur Urol. – 2011. – Oct, 60 (4). – P. 691–698.
11. Fryczkowski M, Bryniarski P, Szczkbara M, Paradyz A. The impact of 5-alpha reductase inhibitor vs. alpha-1 adrenergic receptor antagonists on course of prostate premalignant conditions// Adv Clin Exp Med. – 2014. – Jan-Feb, 23 (1). – P. 79–84.
12. Loeb S, Gupta A, Losonczy L, Tosoian J, Walsh PC. Does benign prostatic hyperplasia treatment with alpha-blockers affect prostate cancer risk?// Curr Opin Urol. – 2013. – Jan, 23 (1). – P. 2–4.
13. Tubaro A, De Nunzio C, Mariani S et al. Reduction of prostate-specific antigen after tamsulosin treatment in patients with elevated prostate-specific antigen and lower urinary tract symptoms associated with low incidence of prostate cancer at biopsy. // Urology. – 2010. – Aug, 76 (2). – P. 436–441.
14. Hanai T., Matsumoto S., Shouji S et al. The changes of prostate specific antigen (PSA) after treatment with alpha 1-adrenergic receptor antagonists in men with 4.0–9.9 ng/ml PSA level-a study for comparison of benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptom (BPH/LUTS) and prostate cancer // Hinyokika Kyo. – 2009. – Apr, 55 (4). – P. 187–191.

Статья поступила в редакцию 04.06.2015