

Сучасні тенденції використання адреноблокаторів в урології: що змінилось

В.І. Зайцев

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

У статті проаналізовано головні показання та практичні особливості використання $\alpha 1$ -адреноблокаторів (АБ) в урології. дослідження демонструють, що АБ зазвичай знижують IPSS приблизно на 30–40% і підвищують Q_{max} приблизно на 20–25%. Останнім часом відбуваються зміни щодо призначення АБ. Вони все частіше використовуються за іншими показаннями, крім лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози, а саме – відновлення сечовипускання після його гострої затримки, при сечокам'яній хворобі для покращення спонтанного проходження каменів по сечоводам (у тому числі і жінкам), хоча ці показання офіційно не затверджені. Крім того, АБ все частіше почали призначати лікарі різних спеціальностей (лікарі загальної практики та лікарі невідкладної медицини), а не тільки урологи.

Розроблення і запровадження системи уповільненого вивільнення тамсулозину покращило його переносимість за рахунок зменшення сторонньої дії на серцево-судинну систему та розширило можливості його застосування. Якісні генеричні препарати тамсулозину із системою уповільненого вивільнення можуть бути гідною альтернативою оригінальним лікарським засобам.

Ключові слова: $\alpha 1$ -адреноблокатори, сторонні дії, система уповільненого вивільнення препарату.

Current trends in the use of adrenergic blockers in urology: what has been changed

V.I. Zaitsev

The main indications and practical features of $\alpha 1$ -blockers (AB) use in urology are analyzed in the article. Studies show that AB usually reduce IPSS by about 30–40% and increase Q_{max} by about 20–25%. Recently, there have been changes in the AB usage. They are increasingly used for other indications than the treatment of benign prostatic hyperplasia. This is the restoration of urination after acute urinary retention and in case of urolithiasis to improve the spontaneous passage of stones through the ureters (including women), although these indications are not officially approved. In addition, AB is increasingly being prescribed by physicians of various specialties (such as general practitioners or emergency physicians) rather than just urologists.

The development and implementation of a system of sustained release of tamsulosin has improved its tolerability by reducing the side effects on the cardiovascular system and expanded the possibilities of its use. High-quality generic tamsulosin preparations with a sustained release system can be a worthy alternative to the original drugs.

Keywords: $\alpha 1$ -adrenoblockers, side effects, sustained release system of the drug.

Современные тенденции использования адреноблокаторов в урологии: что изменилось

В.И. Зайцев

В статье проанализированы главные показания и практические особенности использования $\alpha 1$ -адреноблокаторов (АБ) в урологии. Исследования демонстрируют, что АБ обычно снижают IPSS примерно на 30–40% и повышают Q_{max} примерно на 20–25%. В последнее время происходят изменения относительно назначения АБ. Они все чаще используются по другим показаниям, кроме лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы, а именно – восстановление мочеиспускания после его задержки, при мочекаменной болезни для улучшения спонтанного прохождения камней по мочеточнику (в том числе и у женщин), хотя эти показания официально не утверждены. Кроме того, АБ все чаще стали назначать врачи различных специальностей (врачи общей практики и врачи неотложной медицины), а не только урологи.

Разработка и внедрение системы замедленного высвобождения тамсулозина улучшила его переносимость за счет уменьшения побочного воздействия на сердечно-сосудистую систему и расширила возможности его применения. Качественные генерические препараты тамсулозина с системой замедленного высвобождения могут быть достойной альтернативой оригинальным лекарственным средствам.

Ключевые слова: $\alpha 1$ -адреноблокаторы, побочные действия, система замедленного высвобождения препарата.

Альфа1-адреноблокатори (АБ) широко використовують в урології вже протягом декількох десятиліть, водночас їхня популярність тільки зростає. Першим та найбільш широко вживаним серед АБ досі є тамсулозин. Уперше він з'явився в Японії ще у 1983 р., в Європі – у 1995 р., у США – у 1997 р. Його генерики на ринку відомі з 2006 р. Крім тамсулозину, на ринку присутні доксазозин, альфузозин, теразозин та силодозин.

Хоча за останні роки відбулась суттєва еволюція протоколів лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози / симптомів нижніх сечових шляхів (ДГПЗ/СНСШ) Європейської асоціації урологів (EAU), що пов'язано з новими даними у галузі їхньої етіології, патогенезу та можливостей лікування, АБ залишаються препаратами вибору та найчастіше призначаються для її лікування. Так, серед 870 889 візитів до уролога і терапевта з приводу ДГПЗ/СНСШ у 819 043 випадках призначали АБ [1, 2].

Було показано, що норадренергічні симпатичні нерви впливають на скорочення гладких м'язів ПЗ. Вважається, що активація цих рецепторів та подальше підвищення тону м'язів гладкої мускулатури ПЗ із звуженням сечівника та порушенням потоку сечі є основним фактором, що сприяє патофізіології СНСШ, вторинних до ДГПЗ [3].

На сьогодні доведено, що АБ чинять комбінований вплив на сечостатеву систему, а саме:

- зменшення тону м'язів шийки сечового міхура та детрузора
- зменшення вираженості еректильної дисфункції при СНСШ (насамперед за рахунок зменшення дизурії)
- зниження тону м'язів міхурово-сечовідного сегмента.

Контрольовані дослідження демонструють, що АБ зазвичай знижують IPSS приблизно на 30–40% і підвищують Q_{max} приблизно на 20–25%. Однак суттєві покращення також спо-

стерігалися у відповідних групах плацебо. У відкритих дослідженнях було задокументовано зниження IPSS до 50% та збільшення Qmax до 40%. Непряме порівняння та обмежене пряме порівняння між АБ демонструють, що всі вони мають однакову ефективність у відповідних дозах. Максимальний клінічний ефект розвивається протягом кількох тижнів, але виражена ефективність може проявлятися протягом годин або днів [4, 5].

Альфа-1-блокатори можуть зменшити симптоми як накопичення, так і звільнення. Розмір ПЗ не впливає на ефективність АБ у дослідженнях з періодами спостереження менше одного року, але АБ є більш ефективними у пацієнтів із меншими розмірами ПЗ (<40 мл) у довгострокових дослідженнях. Ефективність α 1-адреноблокаторів однакова у вікових групах. Останні дані свідчать, що зниження IPSS та підвищення Qmax під час лікування АБ зберігаються протягом принаймні чотирьох років [5, 6].

Хоча АБ не зменшують розмір передміхурової залози та не попереджують появу гострої затримки сечі у довгострокових дослідженнях, однак останні дані остаточно підтвердили, що використання АБ може покращити відновлення сечовипускання після його затримки. Результати дев'яти клінічних випробувань свідчать про те, що лікування АБ збільшує шанси на успішне відновлення сечовипускання після видалення катетера. Цікаво, що результати використання з цією метою різних АБ (альфузозин, тамсулозин, доксазозин та силодозин) були подібними, за винятком доксазозину, який не суттєво змінив ситуацію [7, 8].

Важливим практичним моментом призначення АБ та їхнього тривалого використання є поява сторонніх дій (СД). Найбільш частими СД АБ є астенія, запаморочення та ортостатична гіпотензія. Гіпотонія зумовлена пригніченням рецепторів альфа-1, що спричинює розслаблення гладкої мускулатури судин та їхнє розширення. Решта побічних ефектів виникає внаслідок посиленого вивільнення норадреналіну, коли альфа-2-рецептори одночасно блокуються. Цей викид призводить до стимуляції бета-рецепторів внаслідок звільнення норадреналіну і призводить до тремтіння і тахікардії.

Судинорозширювальні ефекти найбільш виражені для доксазозину і теразозину, рідше виникають при використанні альфузозину і тамсулозину. У пацієнтів із супутньою серцево-судинною патологією та/або вазоактивним супутнім медикаментозним лікуванням вазодилатація при лікуванні АБ зазвичай виникає частіше та іноді потребує корекції лікування або відміни АБ [1, 9].

Негативні системні ефекти, такі, як тахікардія і тремтіння, рідше зустрічаються у селективних блокаторів альфа-1. Рефлекторна тахікардія також може виникнути внаслідок раптового зниження артеріального тиску. Ці несприятливі наслідки частіше виникають у людей похилого віку. Щоб уникнути цих негативних наслідків, пацієнт повинен приймати ліки на ніч.

У 2005 р. було зареєстровано іншу несприятливу подію – інтраопераційний синдром гнучкої райдужки (IFIS), що могло негативно впливати на операцію з приводу катаракти. Мета-аналіз на IFIS після впливу альфузозину, доксазозину, тамсулозину або теразозину засвідчив підвищений ризик для всіх АБ. Тому лікування АБ не розпочинали до запланованої операції з приводу катаракти, або терапію призначали, а офтальмолога інформували про використання пацієнтом АБ [10, 11].

Дослідження продемонстрували, що вживання АБ не впливає на лібідо, позитивно впливає на еректильну функцію, проте може спричинити порушення еякуляції (ПЕ). Спочатку ПЕ вважали ретроградною еякуляцією, але останні дані свідчать, що це відбувається через зменшення або відсутність сперми під час еякуляції, причому молодий вік пацієнтів є очевидним фактором ризику. ПЕ частіше виникає при вживанні тамсулозину, ще частіше – силодозину (відносний ризик 8,57 та 32,5), тоді як доксазозин і теразозин (відносний ризик 0,80 та 1,78) були пов'язані з ПЕ. Водночас ПЕ були незалежно пов'язані з поліпшенням дизурії та швидкістю потоку сечі, що свідчить про те, що чим ефективнішим є АБ у даного пацієнта, тим більша частота розвитку ПЕ [12]. Тому саме за частотою виникнення ПЕ певним чином можна орієнтуватись щодо ефективності дії препарату.

Загалом АБ, особливо селективні, добре переносяться та лише іноді мають серйозні СД, зокрема враховуючи контингент пацієнтів із ДГПЗ. У зв'язку з цим, а також з розумінням більш комплексної дії АБ на сечові шляхи, показання до їхнього використання останнім часом значно розширились, їх почали призначати лікарі різних спеціальностей, а не тільки урологи.

Наприклад, аналіз бази даних 12 191 пацієнта у Голландії, яким було виписано принаймні один АБ, засвідчив, що урологи виписували АБ рідше, ніж лікарі загальної практики (44,5% проти 55,5%). Середній період лікування для пацієнтів урологів становив 150 днів, у той час як для пацієнтів лікарів загальної практики – 210 днів, тобто хворі приймали АБ протягом 5–7 міс. З усіх пацієнтів достроково припинили лікування 60,3% (за рецептом лікаря загальної практики) та 66,1% (за рецептом уролога). Рівень припинення лікування залежав від віку та був вищий у наймолодших вікових групах, що, можливо, пов'язано з іншими показаннями для призначення АБ (наприклад сечокам'яна хвороба) [13].

Останні дослідження також демонструють, що АБ все частіше використовують у жінок та у чоловіків без ДГПЗ. Наприклад, велике дослідження (США) свідчить, що із 133 977 пацієнтів, які отримували тамсулозин протягом аналізованого періоду, 72 583 (54,2%) особи були новими споживачами, серед яких 81,6% чоловіків та 18,4% жінок. Тамсулозин було призначено переважно лікарями первинної медичної допомоги (31,6%) та лікарями невідкладної медицини (21,6%). Протягом періоду аналізу у 35 071 (59,2%) чоловіків, які вперше застосовували тамсулозин, не було діагностовано ДГПЗ протягом періоду аналізу. Із 199 468 чоловіків було вперше встановлено діагноз ДГПЗ у 143 444 (71,9%) осіб, 70 412 (49,1%) пацієнтам діагноз встановили урологи.

При використанні АБ тільки 252 (0,4%) нових споживачів тамсулозину мали ознаки гіпотонії протягом 1 міс від початку застосування препарату [14, 15]. Отже, лікарі первинної медичної допомоги та невідкладної медицини все частіше призначають тамсулозин чоловікам без встановленого діагнозу ДГПЗ та жінкам.

Одним із все більш поширених показань для використання АБ є сечокам'яна хвороба. Останнім часом з'явилося багато робіт з цього приводу. Вважають, що тамсулозин індукує спонтанне проходження каменів, послаблюючи тонус гладких м'язів сечоводів. Однак ефективність тамсулозину не було доведено для цих показань та не схвалено FDA. Існує відносна неоднорідність даних щодо ефективності тамсулозину при сечокам'яній хворобі. Через гострий і тяжкий характер симптомів сечокам'яної хвороби лікарі невідкладної медицини часто першими діагностують та лікують цей стан. Це призвело до того, що в реальній практиці тамсулозин часто призначають у відділеннях невідкладної допомоги для використання поза інструкцією.

Водночас використання тамсулозину при лікуванні сечокам'яної хвороби може дати кілька важливих переваг. Кількість процедур, тривалість перебування в лікарні та витрати на охорону здоров'я можуть потенційно скоротитися. Тамсулозин також може збільшити задоволеність пацієнта за рахунок зменшення інвазивного лікування та скорочення часу проходження каменів [3].

В один з останніх мета-аналізів було включено 64 дослідження з 10 509 учасниками. З них у 15 дослідженнях порівнювали альфа-адреноблокатори з плацебо (5787 учасників). На підставі аналізу підгрупи високоякісних досліджень, які використовували плацебо-контроль, було виявлено, що при використанні АБ більша частка пацієнтів мала спонтанний пасаж каменів. Іншими позитивними моментами є те, що у них конкременти виходять за коротший час, вони вживають менше диклофенаку та їх рідше госпіталізують. Проте необхідність хірургічного втручання з приводу каменів була подібною [16, 17].

Також було виявлено, що ефекти АБ можуть бути різними у людей з малими (5 мм або менше) та більшими (більше 5 мм) конкрементами. Відомо, що АБ діє ефективніше у людей з конкрементами більших розмірів. Різниця в тому, де саме у сечоводі застряг камінь або який тип альфа-блокаторів використовується, виявлено не було [16, 17].

Одним з ефективних методів зменшення СД АБ (і, відповідно, прихильності пацієнтів до тривалого лікування), стало розроблення та запровадження системи уповільненого вивільнення (СУВ). Дані на сьогодні підтверджують практичну дієвість концепції зменшення піку концентрації тамсулозину за рахунок продовження його вивільнення після того, як він пройшов у товсту кишку, незважаючи на відносну нестачу води в цій ділянці. При цьому доза 0,4 мг забезпечує найбільш бажаний терапевтичний ризик щодо співвідношення ефективності та СД.

Результати дослідження свідчать про те, що СУВ добре впливає на досягнення контролю симптомів. Щодо побічних ефектів під час вимірювання фізіологічних параметрів під час ортостатичних стрес-тестів, то форма СУВ достовірно менше впливає на тиск (зниження ризику ортостатичної гіпотензії майже у 2 рази), ніж форма MR або альфузозин XL 10 мг. Також не було значного впливу на серцево-судинну систему у здорових чоловіків на тлі вживання лікарських засобів. Крім того, порушення функції еякуляції також рідше фіксували при застосуванні СУВ. Тому форма СУВ може мати найбільше значення для тих чоловіків, які мають декілька серцево-судинних або інших супутніх захворювань, за яких на тлі вживання антигіпертензивних препаратів може виникнути симптоматична гіпотензія [18].

Головним обмеженням більш широкого використання оригінальної системи уповільненого всмоктування тамсулозину була ціна, яка значно перевищувала звичайний тамсулозин. Це робило її фінансово недоступною для частини пацієнтів, особливо в Україні. Тим більше, що пацієнти із серцево-судинними супутніми захворюваннями і так витрачали кошти на інші препарати. Така ситуація була характерна не тільки для України, а й для розвинутих країн. Це призвело до того, що навіть у рекомендаціях Американської асоціації урологів зазначається, що варіантом лікування можуть бути генерики старих та дешевих АБ, які залишаються розумним вибором, хоча вони вимагають титрування дози та контролю артеріального тиску.

Вихід на ринок генериків тамсулозину з використанням власної СУВ значно збільшив можливість фінансово доступного та безпечного лікування пацієнтів якісним тамсулозином, особливо при збільшенні ризику СД з боку серцево-судинної системи.

Тамсін Форте (виробник Сінтон, Іспанія) показав себе ефективним та безпечним препаратом європейської якості за українською ціною. На сьогодні це єдиний генерик тамсулозину, який використовує власну систему уповільненого всмоктування.

Проведені дослідження біоеквівалентності підтвердили відсутність значних відмінностей у всмоктуванні та розподілі препарату порівняно з оригінальним Омнік Окас. Це дає можливість застосовувати препарат у пацієнтів зі складною серцево-судинною патологією, а також у тих чоловіків, хто має тенденцію до низького артеріального тиску. Результати дослідження демонструють, що це актуально насамперед для відносної молодих чоловіків, які активно займаються спортом і отримують Тамсін Форте з приводу простатиту або сечокам'яної хвороби. Якщо при опитуванні пацієнта молодого віку лікар з'ясує, що у нього артеріальний тиск становить 110–115 мм рт. ст, то є сенс одразу починати лікування не стандартним тамсулозином, а Тамсіном Форте. Те саме стосується і жінок, яким показано використання АБ – у молодих жінок загалом часто є тенденція до гіпотонії. Тому адекватне призначення більш безпечної форми тамсулозину не тільки зменшить ризик розвитку СД, а й покращить прихильність пацієнта до тривалого використання препарату (особливо в тих випадках, коли така необхідність прогнозується з самого початку).

Отже, накопичені останніми роками дані дозволили значно розширити показання до використання тамсулозину та отримати докази його ефективності при різних захворюваннях.

Тамсулозин можна призначати при наступних патологіях та станах:

- СНСШ/ДГПЗ
- Хронічний простатит
- Полакіурія, ніктурія (у тому числі періодична)
- Дискомфорт (спазмування) при сечовипусканні
- Ознаки інфравезикальної обструкції при уродинамічних дослідженнях
- Залишкова сеча більше 20 мл
- Синдром хронічного тазового болю
- ЕД на тлі СНСШ
- Біль, дискомфорт при еякуляції
- Конкременти сечоводу/ниркова колька
- Комбінація з іншими препаратами.

Водночас гіпертонічна хвороба не є звичайним показанням для використання АБ, адже їх застосовують тільки як препарати 3-ї лінії лікування. Крім того, АБ все частіше використовуються у жінок і призначаються лікарями різних спеціальностей, а не тільки урологами.

Останні дослідження продемонстрували, що ми і досі не все знаємо про АБ. Наприклад, було виявлено, що селективні альфа-1-адреноблокатори є єдиним класом антигіпертензивних засобів, які можуть мати ефект зниження рівня холестерину ЛПНЩ, підвищення рівня холестерину ЛПВЩ, підвищення чутливості до інсуліну та можуть бути корисними у комбінованому лікуванні таких пацієнтів [19].

Час покаже, наскільки цей ефект є важливим і які ще нові горизонти нам відкриються.

Відомості про автора

Зайцев Валерій Іванович – Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна пл., 2; тел.: (050) 589-06-72

Information about the author

Zaitsev Valerii I. – Bukovinian State Medical University, 58002, Chernivtsi, Teatralnaya Square, 2; tel.: (050) 589-06-72

Сведения об авторе

Зайцев Валерий Иванович – Буковинский государственный медицинский университет, 58002, г. Черновцы, Театральная пл., 2; тел.: (050) 589-06-72

ПОСИЛАННЯ

1. Available from: <https://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/#5>
2. Taub D.A. et al. Cur. Prostate Report. 2006.
3. Available from: [https://www.auanet.org/guidelines/guidelines/benign-prostatic-hyperplasia-\(bph\)-guideline/benign-prostatic-hyperplasia-\(2010-reviewed-and-validity-confirmed-2014\)](https://www.auanet.org/guidelines/guidelines/benign-prostatic-hyperplasia-(bph)-guideline/benign-prostatic-hyperplasia-(2010-reviewed-and-validity-confirmed-2014))
4. Barendrecht M.M., et al. Do alpha1-adrenoceptor antagonists improve lower urinary tract symptoms by reducing bladder outlet resistance? *Neurourol Urodyn.* 2008;27:226.
5. Michel M.C., et al. Comparison of tamsulosin efficacy in subgroups of patients with lower urinary tract symptoms. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 1998;1:332.
6. Roehrborn C.G., 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 Urol.* 2010;57:123.
7. Karavitakis M., et al. Management of Urinary Retention in Patients with Benign Prostatic Obstruction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2019.
8. Fisher E, Subramonian K, Omar M. The role of alpha blockers prior to removal of urethral catheter for acute urinary retention in men. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 6. Art. No.: CD006744. DOI: 10.1002/14651858.CD006744.pub3
9. Société Internationale d'Urologie (SIU), Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS): An International Consultation on Male LUTS., C. Chapple & P. Abrams, Editors. 2013.
10. Chang D.F., et al. Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. *J Cataract Refract Surg.* 2005;31:664.
11. Chatziralli I.P., et al. Risk factors for intraoperative floppy iris syndrome: a meta-analysis. *Ophthalmology.* 2011;118:730.
12. Gacci M., et al. Impact of medical treatments for male lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia on ejaculatory function: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med.* 2014;11:1554.
13. Hordijk I.M.J., Steffens M.G., Hak E. et al. Continuation rates of alpha-blockers mono-therapy in adult men, prescribed by urologists or general practitioners: a pharmacy-based study. *World J Urol.* 2019;37:1659-64.
14. Kava BR, Verbeek AE, Wruck JM, Gittelman M. Tamsulosin dispensation patterns in the United States: a real-world, longitudinal, population claims database analysis. *Transl Androl Urol.* 2019 Aug;8(4):329-38. DOI: 10.21037/tau.2019.07.02. PMID: 31555556; PMCID: PMC6732091
15. Roehrborn CG, Lowe FC, Gittelman M, Wruck JM, Verbeek AE. Management of Male Lower Urinary Tract Symptoms in a Simulated, Over-the-Counter Setting: An Exploratory Study of Tamsulosin. *Drugs Aging.* 2019 Feb;36(2):179-88. DOI: 10.1007/s40266-018-0621-8. PMID: 30607798
16. Campschroer T, Zhu X, Verhoeij RWM, Lock M. Alpha-blockers as medical expulsive therapy for ureteral stones. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 4. Art. No.: CD008509. DOI: 10.1002/14651858.CD008509.pub3
17. Pourmand A, Nadendla R, Mazer-Amirshahi M, O'Connell F. Tamsulosin for urolithiasis: a review of the recent literature and current controversies. *Am J Emerg Med.* 2016 Nov;34(11):2217-2221. DOI: 10.1016/j.ajem.2016.09.009. Epub 2016 Sep 8. PMID: 27639296
18. Neill Mischel, Shahani Rohan, Zlotta Alexandre R. Tamsulosin oral controlled absorption system (OCAS) in the treatment of benign prostatic Hypertrophy Therapeutics and Clinical Risk Management. 2008;4(1):11-8.
19. Gregory Y.H. Lip, John E. Hall, *Comprehensive Hypertension*, 2007, ISBN 9780323039611. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-03961-1.50001-5>

Стаття надійшла до редакції 28.06.2021