

Роль α -блокаторов в терапии хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли

И.И. Горпинченко¹, М.Г. Романюк¹, А.М. Корниенко¹, А.Ю. Гурженко¹, П.В. Аксенов²

¹ГУ «Институт урологии АМН Украины», г. Киев

²ЦРП Печерского района г. Киева

В статье представлен обзор данных по использованию α -блокаторов для терапии хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли (ХП/СХТБ), самого распространенного и самого сложного простатического синдрома. Системный обзор выявил 10 клинических исследований, оценивающих использование α -блокаторов для пациентов с ХП/СХТБ, включающих 5 открытых или небольших проспективных исследований и 5 двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований.

Ключевые слова: α -блокаторы, α -адренорецепторы, хронический простатит/синдром хронической тазовой боли.

Альфа-блокаторы являются часто используемым инструментом для лечения хронического простатита (ХП)/синдрома хронической тазовой боли (СХТБ) [1–3], самой распространенной и сложной категории простатитов. Пациенты с ХП/СХТБ ощущают значительный дискомфорт, вызванный симптомами хронического простатита, независимо от наличия активной инфекции или другой урологической патологии [4]. В этой статье представлен обзор по использованию α -блокаторов у пациентов с ХП/СХТБ. Мы объясняем современную терминологию и фармакологию, подчеркивая что эти препараты имеют много общих черт, но и важные различия. α -Блокаторы могут действовать по разным механизмам и с разной эффективностью у пациентов с симптомами нижних мочевых путей, связанными с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) и с симптомами ХП/СХТБ.

В статье мы подытожим данные литературы, в которой описано использование α -блокаторов для лечения ХП/СХТБ, начиная с самых первых клинических наблюдений. Эти предварительные исследования вызвали необходимость проведения больших рандомизированных клинических испытаний. Данные всех этих исследований могут быть использованы в разработке современных рекомендаций по применению α -блокаторов в терапии пациентов с симптомами простатита.

Обоснование использования α -блокаторов у пациентов с ХП/СХТБ

Первичное обоснование использования терапии α -блокаторами основывалось на четырех клинических наблюдениях:

1) у некоторых пациентов с простатитом отмечены нарушения мочеиспускания и/или симптомы обструкции мочевого пузыря, связанные с гипертрофией предстательной железы [5, 6]; 2) α -блокаторы проявили эффективность у многих пациентов с нарушением мочеиспускания и обструкцией мочевого пузыря; 3) некоторые пациенты, имеющие как симптомы простатита, так и симптомы нижних мочевых путей, отметили значительное улучшение состояния на фоне терапии α -блокаторами [6–8]; 4) урологи имели значительный опыт применения α -блокаторов по другим показаниям. Эти наблюдения привели к эмпирическому использованию α -блокаторов для лечения пациентов с симптомами ХП/СХТБ. Клинически многие пациенты отметили улучшение на фоне такой терапии.

Фармакологическое влияние α -блокаторов на нижние мочевые пути

Альфа- и бета-рецепторы могут быть обнаружены во многих тканях, сосудах, спинном мозге, предстательной железе, мочевом пузыре, мышце детрузора и др. Высокая плотность альфа-адренорецепторов в урогенитальном тракте вызывает появление специфических фармакологических агентов для лечения дисфункций этого тракта. Молекулярные структуральные исследования показали два семейства α -рецепторов: α_1 (с тремя подтипами: α_{1a} , α_{1b} , α_{1d}) и α_2 (также с тремя подтипами: α_{2a} , α_{2b} , α_{2c}) [9]. α -Рецепторы из обоих семейств являются членами семейств G-протеинсвязанных рецепторов, α -агонисты изменяют клеточную активность через систему вторичных мессенджеров, которые изменяют уровни катехоламинов и вызывают широкий диапазон ответов. α_1 -Адренергические рецепторы расположены преимущественно в постсинаптических клетках гладкомышечной ткани, сердце, сывяноносящем протоке, головном мозге и предстательной железе [10–12] (табл. 1).

Понимание фармакологии и фармакокинетики α -блокаторов привело к появлению агентов, которые оказались эффективными в отношении терапии урогенитальных расстройств, особенно ДГПЖ (табл. 2). Кроме того, эти препараты показали свою эффективность у пациентов с другими урологическими расстройствами, включая ХП/СХТБ. Основной проблемой является то, что существующие α -блока-

Таблица 1

Описание подтипов α_1 -адренорецепторов

	Номенклатура рецепторов		Анатомическое распределение
	старая ¹	новая ^{2,3}	
α_{1A}	α_{1c}	α_{1a}	Уретральная мышечная ткань, сердце, артериальная мышечная ткань, предстательная железа Эпителий предстательной железы, венозная гладкомышечная ткань Мышца детрузора, шейка мочевого пузыря, крестцовый отдел спинного мозга, селезенка, легкие
α_{1B}	α_{1b}	α_{1b}	
α_{1D}	$\alpha_{1a}, \alpha_{1d}, \alpha_{1a/d}$	α_{1d}	

¹Молекулярные технологии определили три основных продукта гена α_1 -адренорецепторов. Однако номенклатура не была согласована, что привело к созданию новой схемы [58].

²Номенклатура по рекомендациям подкомитета по адренорецепторам Международного союза базовой и клинической фармакологии.

³Фармакологический подтип обозначается заглавными буквами в отличие от молекулярного биологического подтипа, который обозначается строчными буквами.

α-Блокаторы, которые применяли для лечения симптомов нижних мочевых путей

Категория	Препараты	Орган-мишень	Основные показания	Основные побочные эффекты
Неселективные	Фентоламин Феноксibenзамин Лабеталол α-дифторметил-ортинин	Периферические α-рецепторы, сосудистая гладкомышечная ткань	Гипертензия	Ортостатическая гипотензия, рефлекторная тахикардия, заложенность носа, ретроградная эякуляция
Селективные α ₁	Теразозин Доксазозин Альфузозин	Треугольник мочевого пузыря, мочеиспускательный канал, капсула предстательной железы	ДГПЖ, гипертензия	Ортостатическая гипотензия
Селективные α _{1a}	Тамсулозин [59]	Капсула предстательной железы	ДГПЖ	Ретроградная эякуляция
Селективные α _{1d}	Нафтопидил [60]	Мышечная ткань мочевого пузыря	ДГПЖ	Ортостатическая гипотензия



Рис. 1. Механизм действия α-адреноблокаторов при хроническом простатите

торы действуют на разные органы-мишени и не являются клинически эквивалентными. Механизм действия α-блокаторов при хроническом простатите показан на рис. 1.

1. Снижение гиперактивности α₁-адренорецепторов предстательной железы, шейки мочевого пузыря и мочеиспускательного канала

2. Центральная блокада α₁-адренорецепторов в ЦНС → обезболивающий эффект.

Данные и их обсуждение

Наблюдения, свидетельствующие об эффективности терапии ХП/СХТБ альфа-блокаторами, вызвали горячие споры.

Роль обструкции мочевого пузыря и дизурических расстройств у пациентов с ХП/СХТБ.

Наиболее противоречивым фактом является утверждение того, что пациенты с ХП/СХТБ часто имеют симптомы обструкции мочевого пузыря и/или дисфункциональное мочеиспускание, которые улучшаются на фоне приема α-блокаторов.

Еще в начале 70-х годов прошлого столетия несколько авторов предположили, что при помощи уродинамических исследований можно определить пациентов с ХП, вызванными нарушением функции шейки мочевого пузыря и/или обструкцией [13–22]. Идея в том, что нарушенное мочеиспускание приводит к повышенному давлению, турбулентному мочевого потоку, интрапростатическому рефлюксу мочи в простатические протоки или интрапростатическому отложению антител, что приводит к болевому и другим симптомам [17, 19, 23–27]. Неконтролируемые исследования свидетельствуют, что состояние таких пациентов может улучшаться на

фоне таких процедур, как эндоскопическая инцизия, трансуретральная резекция предстательной железы, транстригальная задняя простатэктомия или баллонная дилатация предстательной железы [18, 19, 25, 28–31]. Такие пациенты также становились кандидатами для терапии α-блокаторами, которая оказывалась эффективной.

Другие авторы давали абсолютно противоположные заключения, что α-блокаторы имели минимальную эффективность, так как пациенты с уродинамическими показателями обструкции часто плохо отвечали на консервативное лечение [25, 29]. Мауо и соавторы [32] оценили возможность того, что статьи, в которых описывали высокий уровень обструкции у пациентов с простатитами, скорее отображали общую обращаемость пациентов в урологические центры, чем касались конкретно простатитов. Они сравнили 201 пациента в возрасте 18–50 лет, обратившихся в их урологическое отделение с симптомами нижних мочевых путей с данными 123 пациентов с симптомами простатита. Только 37 из 201 пациента урологического отделения (18%) имели значительные болевые симптомы, и которым мог быть установлен диагноз хронического простатита, включая 4 пациентов (11%) с выраженной обструкцией. Только несколько из 123 пациентов с простатитом имели обструкцию (диагностирована у 2 пациентов или 1,6%, p=0,03). Соответствуя этим данным, в одном из недавних больших рандомизированных клинических исследований, в котором сравнивали α-блокаторы с плацебо при ХП/СХТБ, не было выявлено никакой корреляции между клиническим ответом и уродинамическими параметрами [33].

Другие данные также свидетельствуют о том, что α-блокаторы эффективны при ХП/СХТБ через механизмы, отличные от действия на уродинамические параметры. Конечно же, α₁-блокаторы действуют и в других органах-мишенях, кроме предстательной железы и шейки мочевого пузыря. Эти точки приложения могут быть также важны при лечении ХП/СХТБ [33]. Mehik и соавторы [34] предположили, что у мужчин с ХП/СХТБ часто отмечают повышенное интрапростатическое давление. Эти исследователи сравнили 42 пациентов с хроническим абактериальным простатитом с 12 мужчинами без урологических жалоб. Интрапростатическое давление было достоверно выше у пациентов с простатитом (p<0,001). Авторы предположили, что повышенное внутрипростатическое давление может отображать повышенную резистентность ткани предстательной железы или слабую микроциркуляцию в тканях. Теоретически, α-блокаторы могут улучшать эти патофизиологические процессы без влияния на мочеиспускание.

Таблица 3

Открытые и небольшие проспективные исследования по оценке терапии α -блокаторами по поводу симптомов ХП

Первый автор, год	Альфа-блокатор (классификация)	Дизайн исследования	Активная терапия, наблюдение после терапии	Общее количество участников	Первичный результат
Osborn, 1981 [36]	Феноксипропиламин (неселективный)	Открытое	4 нед	27	у 48% пациентов состояние улучшилось ¹
De la Rosette, 1992 [43]	Альфузозин (селективный α_1)	2-групповое исследование	6 нед	20	$p=0,01$
Neal, 1994 [40]	Теразозин (селективный α_1)	Открытое	4 нед	25	у 76% пациентов состояние улучшилось
Lacquaniti, 1999 [45]	Теразозин (селективный α_1) или тамсулозин (селективный $\alpha_{1a/d}$)	3-групповое исследование	8 нед	18	Теразозин, $p=0,0002^2$ Тамсулозин, $p=0,001^3$
Evliyaoglu, 2002 [46]	Доксазозин (селективный α_1)	2-групповое, один центр	12 нед	60	$p=0,001^4$

¹Степень ответа на препарат определялась как полная нормализация симптомов.

²Достоверность для теразозина по сравнению с плацебо.

³Достоверность для тамсулозина по сравнению с плацебо.

⁴Первичный результат определялся как разница между показателями шкалы IPSS до и после лечения.

Неконтролируемые и небольшие проспективные исследования терапии α -блокаторами у пациентов с симптомами хронического простатита

Определение α -рецепторов в мочевом тракте повысило возможность того, что пациенты с симптомами простатита, связанными с нарушением мочеиспускания, могут отвечать на фармакологическую терапию. Ранние исследования использовали такие препараты, как фентоламин [35], феноксипропиламин [36–38] или α -диформетлорнитин [37]. Неспецифические α -блокаторы, появившиеся в 80-х годах прошлого столетия имели побочные действия, которые значительно ограничивали их клиническое использование у пациентов с симптомами простатита [39].

Разработка более селективных α_1 -препаратов с меньшим количеством побочных эффектов привело к проведению неконтролируемых открытых исследований [40–42] нескольких небольших рандомизированных проспективных исследований [36–43]. Удивительные результаты были получены для α_1 -блокаторов в исследованиях, оценивающих: теразозин [44, 45], доксазозин [46] и альфузозин [43] (табл. 3). Эти наблюдения были расширены в других неконтролируемых исследованиях с мультимодельными программами применения α -блокаторов в разных комбинациях с антибиотиками, противовоспалительными препаратами, массажем предстательной железы, противовоспалительной фитотерапией, и препаратами, влияющими на нейромышечную передачу [41, 47–49]. Такие наблюдения привели к разработке значительно более мощных, рандомизированных клинических исследований, изучающих терапию α -блокаторами [50].

Рандомизированные клинические исследования терапии α -блокаторами по поводу ХП/СХТБ

Мета-анализ рандомизированных клинических исследований терапии ХП/СХТБ, включающий α -блокаторы.

Несколько клинических исследований соответствовали критериям включения в мета-анализ терапии ХП/СХТБ (табл. 4) [33, 51–54]. Обобщенные данные из этих исследова-

ний были получены при помощи статистического моделирования [52]. Хотя этот анализ показал вероятность улучшения состояния пациентов на 42% при добавлении α -блокаторов, общее улучшение было умеренным.

Исследования, включавшие три разных α -блокатора, представляют наиболее репрезентативные данные. Эти препараты отличаются по механизму своего действия и по влиянию на органы-мишени. Кроме того, существовали значительные различия в дизайне исследований, длительности терапии и популяциях пациентов. Эти моменты ограничивали ценность суммарной оценки доступных данных путем статистического анализа. Ниже мы рассмотрим эти исследования отдельно.

Тамсулозин

В нескольких исследованиях оценивали тамсулозин, $\alpha_{1a/d}$ -селективный блокатор для лечения пациентов с симптомами ХП/СХТБ.

Сравнение тамсулозина с терапией плацебо.

Nickel и соавторы [51] провели мультицентровое исследование по сравнению терапии тамсулозином и плацебо.

Популяция. Исследование включало 58 пациентов с ХП/СХТБ. Все участники в этом мультицентровом исследовании были моложе 55 лет и имели симптомы средней и тяжелой степени. Детали предыдущего лечения не были представлены, но большинство пациентов обращались за помощью по поводу хронического, длительно текущего простатита.

Дизайн исследования. Это клиническое исследование было двойным слепым рандомизированным и плацебо-контролируемым. После 2-недельного периода отбора участники исследования получали либо тамсулозин (0,4 мг в день), либо плацебо в течение 6 нед. Оценку проводили на 15-й и 45-й дни при помощи Индекса симптомов хронического простатита Национального института здоровья (NIH-CPSI). Первичным критерием оценки было изменение общего показателя NIH-CPSI от начального уровня до 45-го дня лечения.

Результаты. Тамсулозин оказался эффективнее, чем плацебо. На 45-й день участники, получавшие активную те-

рапию, имели большее снижение общего показателя NIH-CPSI (эффект лечения = -3,6, $p=0,04$). Тамсулозин оказался более эффективным, чем плацебо для участников с более высоким начальным показателем NIH-CPSI (эффект лечения -8,3, $p<0,01$), с более высоким показателем домена боли (эффект лечения -2,9, $p=0,02$), с более высоким показателем домена мочеиспускания (эффект лечения -2,3, $p<0,01$) и с худшим показателем качества жизни (эффект лечения -2,1, $p=0,02$). Эффективность тамсулозина увеличивалась со временем.

Заключение. Тамсулозин является более эффективным, чем плацебо в облегчении симптомов ХП/СХТБ. Хотя пациенты не чувствуют себя лучше после 2 нед лечения, достоверное улучшение отмечается после 6 нед терапии. Общий эффект тамсулозина был умеренным, но пациенты с более выраженными симптомами имели лучший эффект от лечения.

В.Н. Ткачук и соавторы [63] провели исследование, в котором тамсулозин назначали 92 пациентам с ХП, с выраженными нарушениями мочеиспускания (IPSS=12,1±2,4). Ответ был получен в 98,9% случаев. Происходило уменьшение дизурических явлений, улучшение пиковой скорости мочеиспускания, уменьшение количества остаточной мочи. Было рекомендовано добавлять α_1 -блокаторы к комбинированной терапии ХП у пациентов с дизурическими явлениями.

В другом исследовании В.В. Дьяков и соавторы [64] изучали действие тамсулозина у 39 пациентов с ХП при долгосрочном его назначении. Тамсулозин применяли в стандартной дозе по 0,4 мг/сут в течение 1 года. Оценивали показатели шкалы IPSS, качества жизни (QoL, Q max) и размеры предстательной железы. Тамсулозин оказался высокоэффективным в отношении симптомов нижних мочевых путей при ХП. При сочетании антибактериальной, противовоспалительной, иммуномодулирующей и симптоматической терапии с тамсулозином отмечалось повышение эффективности лечения. Монотерапию тамсулозином можно назначать пациентам с неосложненным ХП и нарушениями мочеиспускания.

Оценили эффективность тамсулозина при лечении хронического абактериального простатита/СХТБ Chen XS с соавторами [65]. В исследовании принимали участие 43 пациента с СХТБ, которые получали тамсулозин в течение 4 нед по 0,2 мг/сут. Пациентам проводили урофлоуметрию в динамике. Симптоматику оценивали при помощи шкалы NIH-CPSI перед и после лечения. Большинство пациентов отмечали положительное влияние тамсулозина. Две трети пациентов (74,5%) отвечали на месячную терапию и имели снижение показателей шкалы NIH-CPSI. Максимальная скорость мочеиспускания и средняя скорость мочеиспускания (у пациентов с низкой максимальной) улучшились на 30,4% и 65,4% соответственно. Серьезных побочных эффектов не отмечалось. Это дало возможность утверждать, что тамсулозин является эффективным и безопасным препаратом для лечения СХТБ.

В 2008 г. китайские ученые Ye Z.Q. и соавторы [66] изучали эффективность тамсулозина при лечении абактериального простатита в рандомизированном клиническом исследовании на 105 амбулаторных больных, в течение 90 дней. Пациенты были случайным образом поделены на 5 групп ($n=21$ в каждой группе), в зависимости от типа простатита IIIA или IIIB и режимов терапии (тамсулозин, левофлоксацин или их комбинация). Для оценки клинического эффекта разных режимов лечения определяли показатели шкалы NIH-CPSI, исследовали секрет предстательной железы, проводили тесты на уродинамическое уретральное давление и на запирательное давление в мочеиспускательном тракте. Пока-

затели болевого синдрома, мочеиспускания и качества жизни значительно улучшились с 45 до 90 дней лечения после каждого из видов терапии в обеих категориях простатитов. Улучшение показателей в группе комбинированной терапии были значительно лучше, чем в группах монотерапии. Это дало возможность заключить, что тамсулозин и левофлоксацин являются эффективными препаратами для лечения абактериального простатита, и могут иметь усиливающий эффект в комбинации.

Популяция. Участниками исследования становились пациенты, получающие активное лечение по поводу простатита, которое оказалось для них неэффективным. Средняя длительность симптомов составляла 6,2 года [53]. Более 90% пациентов не имели ответа на предыдущую терапию одним или большим количеством препаратов, что оценивалось перед включением в исследование [2].

Дизайн исследования. Мультицентровое исследование включало 2x2 факторных дизайна для оценки четырех режимов лечения: плацебо, тамсулозина гидрохлорид (0,4 мг в день), ципрофлоксацин (500 мг два раза в день) и комбинация тамсулозина и ципрофлоксацина [50]. Так как в исследовании было относительно мало пациентов для такого дизайна, оно имело ограниченную мощность для оценки возможного взаимодействия между препаратами. Другими словами, практически не было возможности оценить, усиливают или угнетают друг друга активные режимы лечения. Участники, получающие комбинацию препаратов, включались в сравнение с отдельными режимами препаратов или с плацебо.

Первичным критерием ответа было снижение суммарного NIH-CPSI на 4 балла от начального показателя до 6-й недели. Другие критерии включали: показатели доменов NIH-CPSI, общая оценка лечения самим пациентом, и суммарный балл психического здоровья по короткому опроснику по изучению результатов лечения, состоящему из 121 вопроса.

Результаты. Исследование затронуло важные аспекты в лечении ХП/СХТБ. Показатель NIH-CPSI достоверно улучшался во всех четырех группах терапии (приблизительно на 3–6 баллов), что соответствует полученным ранее результатам исследований. Эти наблюдения подтверждают необходимость заслепления и использование плацебо-групп в исследованиях по лечению ХП/СХТБ. Так как первичные результаты оценки взаимодействия двух режимов терапии были недостоверны ($p=0,075$), первичный анализ проводили для двух режимов терапии отдельно.

В отличие от другого опубликованного высококачественного клинического исследования, в данном не было выявлено достоверной разницы между результатом лечения с и без ципрофлоксацина ($p=0,15$), или с тамсулозином, или без него ($p>0,2$). Лучший результат был получен в группе из 42 участников в группе только ципрофлоксацина, у которых отмечалось среднее уменьшение общего показателя NIH-CPSI на $6,2\pm 7,3$ балла, по сравнению с $3,4\pm 5,0$ балла у 45 пациентов в группе плацебо. У 45 пациентов, которые получали только тамсулозин, улучшение произошло на $4,4\pm 6,3$ балла. Самый худший результат наблюдали у 42 пациентов группы комбинированной терапии, у которых средний суммарный показатель NIH-CPSI снизился на $4,1\pm 6,1$ балла. Достоверной разницы между всеми группами активной терапии не наблюдалось в отношении ни одного из критериев эффективности.

Исследование сети по клиническому изучению ХП Национального института здоровья [50, 53] затрагивает важные аспекты для дизайна будущих испытаний в этой области. Авторы отмечают, что пациенты, не получавшие еще лечение,

Клинические исследования, оценивающие эффективность тамсулозина у пациентов с ХП/СХТБ

Первый автор, год	Дизайн исследования	Активная терапия	Участники	Достоверность
Nickel, 2004 [50, 51]	2 группы, мультицентровое	6 нед	58 пациентов	p=0,04
Ткачук, 2000 [63]	1-я группа, до и после лечения, один центр	н/и	92 пациента	н/и
Дьяков, 2000 [64]	1-я группа, до и после лечения, один центр	12 мес	39 пациентов	н/и
Chen, 2002 [65]	1-я группа, до и после лечения, по 0,2 мг тамсулозина, один центр	4 нед	43 пациента с СХТБ	p=0,02
Ye, 2008 [66]	5 групп, один центр	90 дней	105 амбулаторных пациента	p<0,05
Alexander, 2004 [50, 53]	4 группы, мультицентровое	6 нед	196 активно лечившихся ранее пациента	p>0,2

или с впервые диагностированным ХП/СХТБ отвечают на лечение α -блокаторами лучше, чем те, которые длительно неэффективно лечатся. Кроме того, более длительные курсы лечения могут дать лучшие результаты.

Альфузозин и теразозин

Альфузозин является α_{1a} -блокатором, поэтому считается уроселективным, так как большинство α_{1a} -рецепторов находятся в предстательной железе [56]. Было опубликовано только одно исследование по терапии альфузозином, остальные еще не закончены [55]. Meirik и соавторы обследовали 120 мужчин в двух клиниках Финляндии, которые получали лечение по поводу ХП/СХТБ. В данном исследовании 6-месячная терапия альфузозином привела к умеренному улучшению состояния пациентов, в частности домена боли шкалы NIH-CPSI, по сравнению с плацебо и стандартной схемой. Для достижения этого результата понадобилось несколько месяцев лечения, и состояние снова начало ухудшаться через 6 мес после прекращения терапии.

Теразозин считается неселективным α_1 -блокатором и является наименее селективным препаратом, с которым было проведено большое, качественное исследование. Cheah и соавторы включили 100 мужчин от 20 до 50 лет, которые имели ХП/СХТБ. В результате исследования было выявлено, что пациенты с впервые диагностированным ХП/СХТБ, которые получали α -блокатор в течение 14 нед, имели хороший, длительный, стойкий ответ, по сравнению с терапией плацебо.

Заключение и клинические вопросы

α -Блокаторы представляют один из немногих методов лечения ХП/СХТБ, что подтверждается в высококачественных рандомизированных клинических исследованиях. Клинически многие пациенты отвечают положительно на терапию этими препаратами. Отсюда можно сделать такие выводы:

1. Пациенты, не получавшие еще лечение или с впервые диагностированным ХП/СХТБ, отвечают на лечение α -блокаторами лучше, чем те, которые длительно неэффективно лечатся.
2. Более длительные курсы лечения (от 12 нед до 6 мес) более эффективны, чем курсы до 6 нед.
3. Более селективные препараты дают лучший результат лечения, в связи с минимальным количеством побочных эффектов.

Ниже приведены четыре основных вопроса, касающихся роли α -блокаторов в лечении пациентов с ХП/СХТБ:

1. Необходимо четко установить точки приложения и рецепторы, которые отвечают за эффективность α -блокаторов при ХП/СХТБ. Такие точки могут локализоваться в предстательной железе, в мочевом пузыре, в спинном мозге или в других органах. Эти точки и рецепторы могут отличаться от точек приложения и рецепторов, отвечающих за симптомы нижних мочевых путей при ДГПЖ.

2. Необходимо определить оптимальные α -блокаторы и длительность терапии.

3. Необходимо определить, следует ли α -блокаторы при ХП/СХТБ использовать в качестве монотерапии или как часть комбинированного лечения.

4. Также, необходимо четко определить, в какой период развития ХП/СХТБ нужно назначать α -блокаторы, следует ли их рекомендовать как начальную терапию или как препараты второй линии, возможно, после антибактериальной или какой-либо другой терапии?

Роль α -блокаторів у терапії хронічного простатиту/синдрому хронічного тазового болю

І.І. Горпинченко, М.Г. Романюк, А.М. Корнієнко, О.Ю. Гурженко, П.В. Аксьонов

У статті представлено огляд даних з використання α -блокаторів для терапії хронічного простатиту/синдрому хронічного тазового болю (ХП/СХТБ), найбільш поширеного і складного простатичного синдрому. Системний огляд виявив 10 клінічних досліджень, які оцінюють використання α -блокаторів для пацієнтів з ХП/СХТБ, що включають 5 відкритих або невеликих проспективних досліджень і 5 подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень.

Ключові слова: α -блокатори, α -адренорецептори, хронічний простатит/синдром хронічного тазового болю.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lee S, Cheah P, Liong M, Yuen K, Schaeffer A, Probert K, Krieger J, Northern Malaysia Prostatitis Study Group CPCRN: Demographic and clinical characteristics of chronic prostatitis: prospective comparison of the University of Sciences Malaysia Cohort with the United States National Institutes of Health Cohort. J Urol 2007;177:153–157.
2. Schaeffer AJ, Landis JR, Knauss JS, Probert KJ, Alexander RB, Litwin MS, Nickel JC, O’Leary MP, Nadler RB, Pontari MA, Shoskes DA, Zeitlin SI, Fowler JE Jr, Mazurick CA, Kishel L, Kusek JW, Nyberg LM; Chronic Prostatitis Collaborative Research Network Group: Demographic and clinical characteristics of men with chronic prostatitis: the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Cohort Study. J Urol 2002; 168: 593–598.
3. Ku JH, Paick JS, Kim SW: Chronic prostatitis in Korea: a nationwide postal survey of practicing urologists in 2004. Asian J Androl 2005; 7: 427–432.
4. Krieger JN, Nyberg L Jr, Nickel JC: NIH consensus definition and classification of prostatitis. JAMA 1999; 282: 236–237.
5. Drach GW: Prostatitis and prostatodynia: their relationship to benign prostatic hypertrophy. Urol Clin North Am 1980; 7: 79–88.
6. Buck AC: Disorders of micturition in bacterial prostatitis. Proc R Soc Med 1975; 68: 508–511.
7. Nickel JC: The overlapping lower urinary tract symptoms of benign prostatic hyperplasia and prostatitis. Curr Opin Urol 2006; 16: 5–10.
8. Nickel JC: The use of alpha 1 adrenoceptor antagonists in lower urinary tract symptoms: beyond benign prostatic hyperplasia. Urology 2003; 62: 34–41.
9. Langer SZ: History and nomenclature of alpha 1 adrenoceptors. Eur Urol 1999; 36: 2–6.
10. Terzic A, Puceat M, Vassort G, Vogel SM: Cardiac alpha-1 adrenoceptors: an overview. Pharmacol Rev 1993; 45: 147–175.
11. Schwinn D, Michelotti G: Alpha 1-adren-ergic receptors in the lower urinary tract and

- vascular bed: potential role for the alpha 1d subtype in filling symptoms and effects of ageing on vascular expression. *BJU Int* 2000; 85(Suppl 2):6-11.
12. Schwinn D: The role of alpha 1-adrenergic receptor subtypes in lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2001; 88(Suppl 2):27-34.
13. Theodorou C, Konidaris D, Moutzouris G, Becopoulos T: The urodynamic profile of prostatodynia. *BJU Int* 1999; 84: 461-463.
14. Turner-Warwick R, Whiteside CG, Worth PH, Milroy EJ, Bates CP: A urodynamic view of the clinical problems associated with bladder neck dysfunction and its treatment by endoscopic incision and trans-trigonal posterior prostatectomy. *Br J Urol* 1973; 45: 44-59.
15. Arnold T: Urodynamic significance of minor urological problems in the male. *Urol Clin North Am* 1979; 6: 193-197.
16. Mumaghan GF, Millard RJ: Urodynamic evaluation of bladder neck obstruction in chronic prostatitis. *Br J Urol* 1984; 56: 713-716.
17. Kaplan SA, Te AE, Jacobs BZ: Urodynamic evidence of vesical neck obstruction in men with misdiagnosed chronic nonbacterial prostatitis and the therapeutic role of endoscopic incision of the bladder neck. *J Urol* 1994; 152: 2063-2065.
18. Yamanishi T, Yasuda K, Sakakibara R, Hattori T, Tojo M, Ito H: The nature of detrusor bladder neck dyssynergia in non-neurogenic bladder dysfunction. *J Auton Nerv Syst* 1997; 66: 163-168.
19. Kaplan SA, Santarosa RP, D'Alisera PM, Fay BJ, Ikeguchi EF, Hendricks J, Klein L, Te AE: Pseudodyssynergia (contraction of the external sphincter during voiding) misdiagnosed as chronic nonbacterial prostatitis and the role of biofeedback as a therapeutic option. *J Urol* 1997; 157: 2234-2237.
20. Toh KL, Ng CK: Urodynamic studies in the evaluation of young men presenting with lower urinary tract symptoms. *Int J Urol* 2006; 13: 520-523.
21. Gonzalez RR, Te AE: Is there a role for urodynamics in chronic nonbacterial prostatitis? *Curr Urol Rep* 2006; 7: 335-338.
22. Hruz P, Danuser H, Studer UE, Hochreiter WW: Non-inflammatory chronic pelvic pain syndrome can be caused by bladder neck hypertrophy. *Eur Urol* 2003; 44: 106-110.
23. Barbalias GA, Meares EM Jr, Sant GR: Prostatodynia: clinical and urodynamic characteristics. *J Urol* 1983; 130: 514-517.
24. Role of Alpha Blocker Therapy *Urol Int* 2007;78:97-105 105 Review 24 Kirby RS, Lowe D, Bullitude MI, Shuttleworth KE: Intra-prostatic urinary reflux: an aetiological factor in abacterial prostatitis. *Br J Urol* 1982; 54: 729-731.
25. Hellstrom WJ, Schmidt RA, Lue TF, Tanagho EA: Neuromuscular dysfunction in nonbacterial prostatitis. *Urology* 1987; 30: 183-188.
26. Doble A, Walker MM, Harris JR, Taylor-Robinson D, Witherow RO: Intraprostatic anti-body deposition in chronic abacterial prostatitis. *Br J Urol* 1990; 65: 598-605.
27. Barbalias GA: Prostatodynia or painful male urethral syndrome? *Urology* 1990; 36: 146-153.
28. Webster GD, Lockhart JL, Older RA: The evaluation of bladder neck dysfunction. *J Urol* 1980; 123: 196-198.
29. Norlen LJ, Blaivas JG: Unsuspected proximal urethral obstruction in young and middle-aged men. *J Urol* 1986; 135: 972-976.
30. Gravensen PH, Gasser TC, Wasson JH, Hinman F Jr, Bruskewitz RC: Controversies about indications for transurethral resection of the prostate. *J Urol* 1989; 141: 475-481.
31. Lopatin WB, Martynik M, Hickey DP, Vivas C, Hakala TR: Retrograde transurethral balloon dilation of prostate: innovative management of abacterial chronic prostatitis and prostatodynia. *Urology* 1990; 36: 508-510.
32. Mayo ME, Ross SO, Krieger JN: Few patients with 'chronic prostatitis' have significant bladder outlet obstruction. *Urology* 1998; 52: 417-421.
33. Cheah PY, Liong ML, Yuen KH, Teh CL, Khor T, Yang JR, Yap HW, Krieger JN: Terazosin therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, placebo-controlled trial. *J Urol* 2003; 169: 592-596.
34. Mehik A, Hellström P, Lukkarinen O, Sarpola A, Alftan O: Prostatic tissue pressure measurement as a possible diagnostic procedure in patients with chronic nonbacterial prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urol Res* 2000; 28: 316-318.
35. Caine M, Raz S: Some clinical implications of adrenergic receptors in the urinary tract. *Arch Surg* 1975; 110: 247-250.
36. Osborn DE, George NJ, Rao PN, Barnard RJ, Reading C, Marklow C, Blacklock NJ: Prostatodynia - physiological characteristics and rational management with muscle relaxants. *Br J Urol* 1981; 53: 621-623.
37. Dünzendorfer U: alpha-Difluoromethylornithine (alpha DFMO) and phenoxybenzamine hydrochloride in the treatment of chronic non-suppurative prostatitis. *Arzneimittelforschung* 1981; 31: 382-385.
38. Te AE: A modern rationale for the use of phenoxybenzamine in urinary tract disorders and other conditions. *Clin Ther* 2002; 24: 851-861.
39. Kaneko S, Minami K, Yachiku S, Kurita T: Bladder neck dysfunction: the effect of the alpha-adrenergic blocking agent phentolamine on bladder neck dysfunction and a fluorescent histochemical study of bladder neck smooth muscle. *Invest Urol* 1980; 18: 212-218.
40. Neal DE Jr, Moon TD: Use of terazosin in prostatodynia and validation of a symptom score questionnaire. *Urology* 1994; 43: 460-465.
41. Barbalias GA, Nikiforidis G, Liatsikos EN: Alpha-blockers for the treatment of chronic prostatitis in combination with antibiotics. *J Urol* 1998; 159: 883-887.
42. Drabick JJ, Gambel JM, Mackey JF: Prostatodynia in United Nations peacekeeping forces in Haiti. *Mil Med* 1997; 162: 380-383.
43. de la Rosette JJ, Karthaus HF, van Kerrebroeck PE, de Boo T, Debruyne FM: Research in 'prostatitis syndromes': the use of alfuzosin (a new alpha-1-receptor-blocking agent) in patients mainly presenting with micturition complaints of an irritative nature and confirmed urodynamic abnormalities. *Eur Urol* 1992; 22: 222-227.
44. Gul O, Eroglu M, Ozok U: Use of terazosin in patients with chronic pelvic pain syndrome and evaluation by prostatitis symptom score index. *Int Urol Nephrol* 2001; 32: 433-436.
45. Lacquaniti S, Destito A, Servello C, Candidi MO, Weir JM, Brisinda G, Alcini E: Terazosin and tamsulosin in non-bacterial prostatitis: a randomized placebo-controlled study. *Arch Ital Urol Androl* 1999; 71: 283-285.
46. Eviyaoglu Y, BURGUT R: Lower urinary tract symptoms, pain and quality of life assessment in chronic non-bacterial prostatitis patients treated with alpha-blocking agent doxazosin versus placebo. *Int Urol Nephrol* 2002; 34: 351-356.
47. Shoskes DA, Hakim L, Ghoniem G, Jackson CL: Long-term results of multimodal therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol* 2003; 169: 1406-1410.
48. Ruggieri MR Sr, Braverman AS, Pontari MA: Combined use of alpha-adrenergic and muscarinic antagonists for the treatment of voiding dysfunction. *J Urol* 2005; 174: 1743-1748.
49. Nickel JC: The three As of chronic prostatitis therapy: antibiotics, alpha-blockers and anti-inflammatories. What is the evidence? *BJU Int* 2004; 94: 1230-1233.
50. Probert KJ, Alexander RB, Nickel JC, Kusek JW, Litwin MS, Landis JR, Nyberg LM, Schaeffer AJ: Design of a multicenter randomized clinical trial for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 2002; 59: 870-876.
51. Nickel JC, Narayan P, McKay J, Doyle C: Treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome with tamsulosin: a randomized double-blind trial. *J Urol* 2004; 171: 1594-1597.
52. Dimitrakov JD, Kaplan SA, Kroenke K, Jackson JL, Freeman MR: Management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: an evidence-based approach. *Urology* 2006; 67: 881-888.
53. Alexander RB, Probert KJ, Schaeffer AJ, Landis JR, Nickel JC, O'Leary MP, Pontari MA, McNaughton-Collins M, Shoskes DA, Comiter CV, Datta NS, Fowler JE Jr, Nadler RB, Zeitlin SI, Knauss JS, Wang Y, Kusek JW, Nyberg LM Jr, Litwin MS: Ciprofloxacin or tamsulosin in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med* 2004; 141: 581-589.
54. Mehik A, Alas P, Nickel JC, Sarpola A, Helström PJ: Alfuzosin treatment for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot study. *Urology* 2003; 62: 425-429.
55. Pontari MA; Network NCPDR: Comparison of alfuzosin therapy for alpha-blocker-naive patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome, in progress.
56. McNeill SA, Hargreave TB, Geffriaud-Ricouard C, Santoni J, Roehrborn CG: Postvoid residual urine in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: pooled analysis of eleven controlled studies with alfuzosin. *Urology* 2001; 57: 459-465.
57. Cheah PY, Liong ML, Yuen KH, Teh CL, Khor T, Yang JR, Yap HW, Krieger JN: Initial, long-term, and durable responses to terazosin, placebo, or other therapies for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 2004; 64: 881-886.
58. Hieble JP, Bylund OB, Clarke DI, Eikenberg DC, Langer SZ, Lefkowitz RJ, Minnerman KP, Ruffolo RR: Recommendations of nomenclature of 1-adrenoceptors. Consensus update. *Pharmacol Rev* 1995; 47: 267-270.
59. Testa R, Poggesi E, Taddei C, Guarnei L, Ibbia M, Leonardi A: A new α_1 -antagonist selective for the lower urinary tract: in vitro studies. *NeuroUrol Urodyn* 1994; 13: 473-474.
60. Takei R, Ikegaki I, Shibata K, Tsujimoto G, Asano T: Naftopidil, a novel alpha 1-adrenoceptor antagonist, displays selective inhibition of canine prostatic pressure and high affinity binding to cloned human alpha 1-adrenoceptors. *Jpn J Pharmacol* 1999; 79:447-503.
61. van Kerrebroeck P: The efficacy and safety of a new once-a-day formulation of an alpha-blocker. *Eur Urol* 2001; 39: 19-26.
62. Djavan B, Marberger M: A meta-analysis on the efficacy and tolerability of alpha 1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 1999; 36:54-58.
63. Качук В.Н., Аль-Шукри С.Х., Кузнецова М.И., Торосян О.Р. Тамсулозин в лечении пациентов с хроническим простатитом. *Урология*, 2000, Сен.-Окт.:(5):18-20.
64. Дьяков В.В., Говоров А.В. Опыт длительного применения тамсулозина (Омника) у пациентов с хроническим простатитом. *Урология*, 2000, Сен.-Окт.:(5):10-12.
65. Chen XS, Ye ZQ, Zeng XY. Tamsulosin for the treatment of chronic abacterial prostatitis. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2002;8(1):51-3.
66. Ye ZQ, Lan RZ, Yang WM, Yao LF, Yu X. Tamsulosin treatment of chronic non-bacterial prostatitis. *J Int Med Res*. 2008 Mar-Apr;36(2):244-52.