

Реальная практика выбора тактики лечения пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы в Украине и ее соответствие международным протоколам

С.П. Пасечников¹, В.И. Зайцев², И.М. Антонян³, О.Н. Крючкова⁴

¹ГУ Институт урологии НАМН Украины, г. Киев

²Буковинский государственный медицинский университет, г.Черновцы

³Харьковская медицинская академия последипломного образования

⁴Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь

Опрос врачей разного профиля для выяснения практических аспектов диагностики и лечения разных заболеваний начали использовать относительно недавно. В урологической практике такие опросы уже проводились, но на Украине данная практика еще не введена. Связано это с необходимостью привлечения достаточного количества персонала для проведения опроса и с необходимостью дальнейшего профессионального анализа полученных ответов, который делает такие акции достаточно дорогостоящими и непростыми в практическом исполнении.

Впервые такой опрос был проведен с целью подготовки к Съезду урологов (Одесса, сентябрь 2010 г.) и был инициирован Ассоциацией урологов Украины при поддержке компании Астеллас. Исследование проводила компания GfK Ukraine, которая является лидером в сфере маркетинговых исследований в Украине и входит в состав международной группы GfK – крупнейшей компании в мировой индустрии маркетинговых исследований.

Целью опроса было изучение реальной практики в отношении диагностики и лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), особенно в сложных случаях при наличии сопутствующей симптоматики и других заболеваний.

Всего опрошено 167 урологов, в основном из больших городов (рис. 1). Выборку урологов проводили случайным

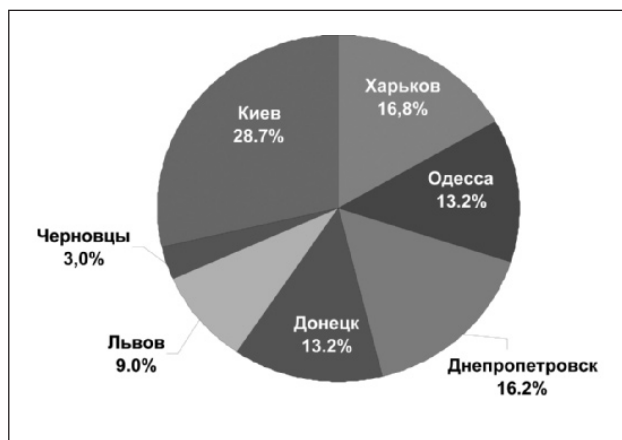


Рис. 1. Перечень городов, в которых проводили опрос урологов и процент от общего количества

образом. Во время опроса урологам не сообщали название спонсора, чтобы это не влияло на полученные ответы. Далее приводятся данные отчета компании GfK Ukraine [2].

Врачи имели разный стаж работы (от 1 до 36 лет), но у большинства из них стаж превышает 6 лет (рис. 2).

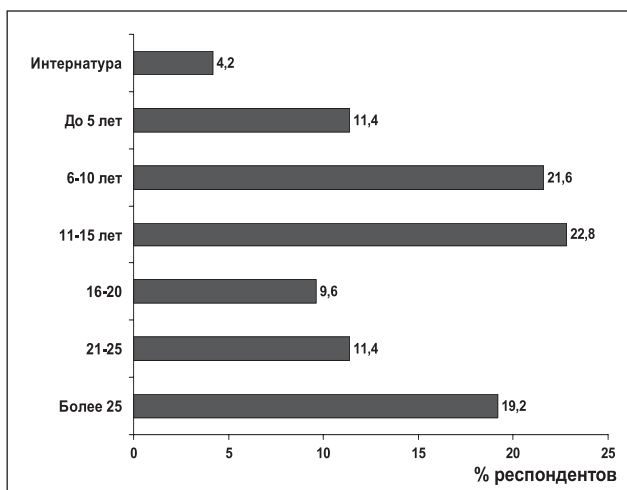


Рис. 2. Распределение респондентов по стажу работы

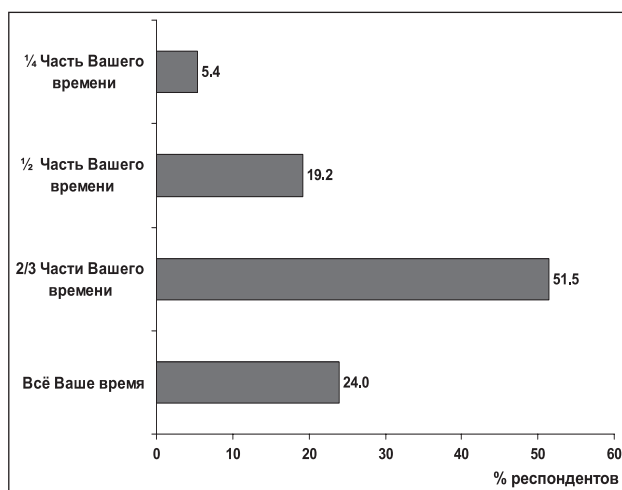


Рис. 3. Процент рабочего времени, которое тратит врач на общение с больными

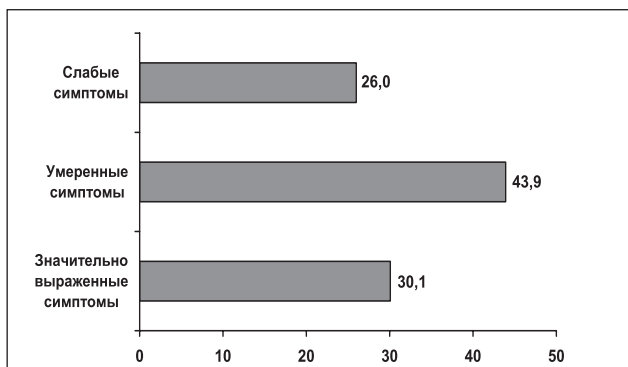


Рис. 4. Выраженность дизурической симптоматики у больных с ДГПЖ

Абсолютное большинство врачей работают в поликлинических учреждениях (56% – в государственных поликлиниках) – т.е. это именно те специалисты, к которым, как правило, впервые обращаются соответствующие пациенты. При этом 3/4 опрошенных тратят на общение с пациентами больше 2/3 рабочего времени (рис. 3). Среди пациентов с ДГПЖ около 41% составляют первичные пациенты.

Среди всех пациентов немного меньше половины больных (44%) отмечали умеренно выраженную дизурическую симп-

томатику, слабо выраженную и значительно выраженную – приблизительно одинаковое количество больных (рис. 4).

Около половины всех пациентов имели относительно небольшой объем предстательной железы (ПЖ) – до 40 мл, но у 23% больных наблюдалось значительное ее увеличение (свыше 60 мл).

По типу предложенной врачом терапии пациенты распределялись следующим образом: консервативное лечение – 64%, оперативное – 36%. Эти цифры отличаются от зарубежных данных, где абсолютное большинство пациентов лечатся консервативно. Отличия могут зависеть частично от того, что значительная часть пациентов в Украине обращаются за медицинской помощью с осложнениями, которые требуют немедленной операции, нередко в два этапа (цистостомия – ТУРП (трансуретральная резекция простаты, простатэктомия)). С другой стороны, есть часть больных, которые могли бы эффективно лечиться консервативно, но по определенным причинам этого не происходит.

Вторым этапом опроса было определение тактики лечения пациентов в предложенных клинических ситуациях и анализ полученных данных в аспекте современных подходов к диагностике и лечению ДГПЖ.

Врачам было предложено 6 типичных портретов пациентов (клинических ситуаций) и несколько вариантов лечения, доступных в Украине, которые они могли выбрать для данного пациента.

Пациент 1.
65 лет. Беспокоит поллакиурия, ноктурия.
 • IPSS – 12 баллов
 • Максимальная скорость мочеиспускания (Q_{max}) – 14 мл/с
 • Объем предстательной железы (ОПЖ) – 36 мл
 • Простатоспецифический антиген (PSA) – 1,2 нг/мл
 • Остаточная моча (ОМ) – отсутствует

Врачам было предложено несколько вариантов лечения, которые они могли выбрать для данного пациента. Выбор врачей приведен на рис. 5.

По всей видимости, более половины врачей назначили бы растительные препараты, а только 30% – альфа-адреноблокаторы (АБ). Соответственно, остальные предложили бы другой вариант лечения (некоторые выбрали комбинацию препаратов).

Анализ ответов

Данный пациент (с незначительной дизурической симптоматикой, относительно небольшой ПЖ и отсутствием ОМ) имеет низкий риск прогрессирования заболевания и

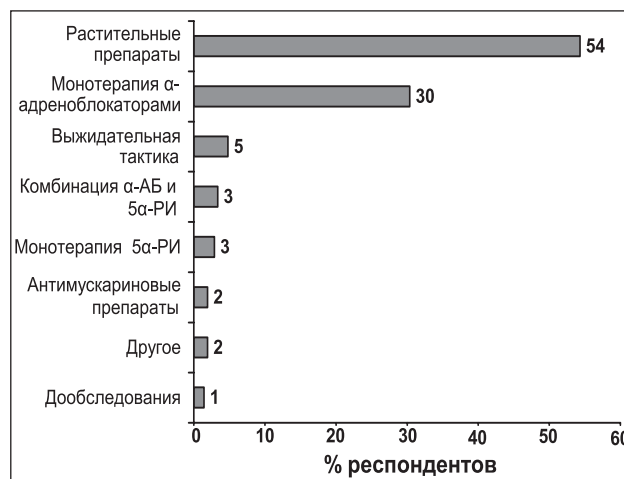


Рис. 5. Выбранные врачами варианты терапии пациента 1

появления осложнений, так как он не имеет ни одного из факторов риска прогрессирования ДГПЖ, которые определены по данным последних исследований (табл. 1) [3]. Соответственно существующим протоколам лечения ДГПЖ (Европейской, Американской, Канадской, Британской, Австралийской ассоциации урологов, приказа МЗ Украины № 135 от 4.03.2009 «Про затвердження клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим з ДГПЗ») [4–6] при низком риске прогрессирования препаратами выбора для лечения ДГПЖ являются АБ.

Растительные препараты ни в одном из названных протоколов не рекомендованы [4–6], ведь ни по одному из растительных препаратов нет достаточной доказательной базы относительно их эффективности. По словам выдающегося уро-

Таблица 1

Статистически подтвержденные факторы риска прогрессирования ДГПЖ [3]

Параметр	Критическое значение	
Q_{max}	< 10,6 мл/сек	P=0,011
Возраст	≥ 62 лет	P=0,0002
Объем ПЖ	≥ 31 мл	P<0,0001
PSA	≥ 1,6 нг/мл	P=0,0009
Остаточная моча	≥ 39 мл	P=0,0008

Таблица 2

Стоимость месячного курса лечения ДГПЖ некоторыми растительными препаратами и наиболее часто назначаемым в настоящее время альфа-адреноблокатором, оригинальным тамсулозином – Омник

Препарат	Таденан	Простагол	Простаплант	Простамол	Омник
Стоимость месячного курса лечения (на октябрь 2010 г.), грн	152	204	184	110–160	140–150

лога и ученого R.S. Kirby (1997), «использование фитотерапии для лечения ДГПЖ должно рассматриваться как дорогостоящий способ назначения плацебо».

Почему же растительные препараты до сих пор так популярны для лечения ДГПЖ? Один из наиболее частых ответов – современные АБ не по карману части пациентов. Попробуем сравнить стоимость месячного курса лечения некоторыми растительными препаратами с современным наиболее часто назначаемым альфа-адреноблокатором – Омником (оригинальный тамсулозин) (табл. 2).

Как видно из данных табл. 2, указанные растительные препараты находятся в одной ценовой категории или даже дороже Омника. Поэтому с точки зрения соотношения цена/эффективность АБ имеют явное преимущество. Еще одним отрицательным моментом является широкая рекламная кампания растительных препаратов в средствах массовой информации и их безрецептурная продажа, которая ведет к большому количеству случаев «само назначения» пациентом этих препаратов без консультации с врачом. С другой стороны, разрекламированный раститель-

ный препарат определенным образом влияет и на врача, ведь пациент легче примет необходимость его использования.

Что касается других методов консервативного лечения для данного пациента (ингибиторы 5АРИ, комбинация АБ+5АРИ, М-холиноблокаторы), выбранных нашими урологами, то они не имеют достаточного обоснования для использования у данного пациента [6–8].

СНМП при ДГПЖ имеют прогрессирующий характер, поэтому очень важно начинать лечение на ранних стадиях заболевания, когда патологические изменения в мочевом пузыре еще обратимы, а эффективное устранение инфравезикальной обструкции позволяет сохранить функцию мочевого пузыря и избежать прогрессирования заболевания, а также развития серьезных осложнений [9].

Таким образом, у пациентов с ДГПЖ с небольшим риском прогрессии стандартом терапии должно быть продолжительное назначение АБ. Соответственно только 35% опрошенных врачей дали ответ на данный вопрос, который отвечает рекомендациям ведущих урологических ассоциаций.

Пациент 2.

70 лет. Беспокоит поллакиурия, ноктурия, императивные позывы. Болеет 4 года, периодически принимал медикаментозные препараты.

- IPSS – 28 баллов
- Qmax – 9 мл/с
- Объем предстательной железы – 55 мл
- PSA – 2,2 нг/мл
- Остаточная моча – 50 мл
- Индекс качества жизни – 5

При опросе врачей были получены следующие данные (рис. 6).

Анализ ответов

Для данного пациента более трети урологов предложили бы сразу оперативное лечение, а 32% – комбинацию АБ и ингибиторов 5-альфа-редуктазы (5АРИ).

В данной ситуации пациент имеет сразу несколько факторов риска прогрессирования заболевания, но только один (ОПЖ 55 мл) значительно превышает пограничные показатели для пациентов с невысоким риском. С другой стороны, у него также нет абсолютных показаний к проведению немедленного оперативного лечения, поэтому однозначного решения по тактике лечения данного пациента нет. В таких ситуациях большое внимание следует придавать адекватному информированию пациента относительно всех положительных и отрицательных аспектов возможных вариантов терапии с дальнейшим определением предпочтений пациента и его ожиданий.

Например, пациент должен быть проинформирован о том, что плюсом оперативного лечения является быстрое уменьшение выраженности симптомов с возможным отсутствием необходимости консервативного лечения в перспективе. С другой

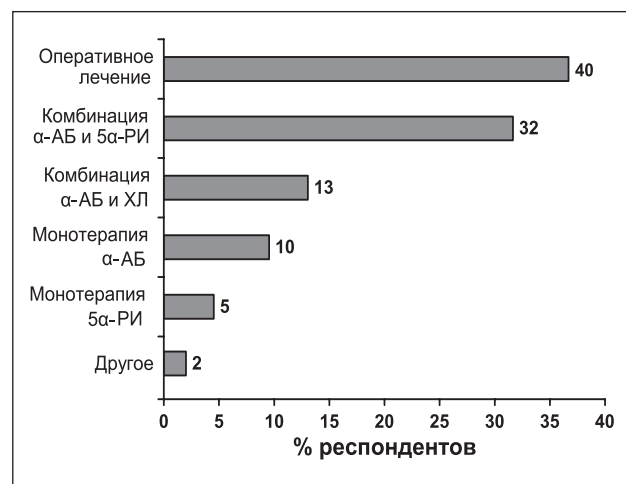


Рис. 6. Выбранные врачами варианты терапии пациента 2

стороны, оперативное лечение сопровождается значительно более выраженными побочными эффектами и осложнениями, с которыми пациент также должен быть ознакомлен.

Консервативное лечение также является подходящим выбором в данной ситуации, учитывая как возможности фармакотерапии, так и полученные в последнее время данные клинических исследований. Так, исследование CombAT показало, что у пациентов с ДГПЖ со средними показателями ОПЖ 55 мл, баллом IPSS 16,4 и ПСА 4,0 нг/мл при наблюдении на протяжении двух лет наблюдалось значительное уменьшение выраженности симптомов (на 5–6 баллов), причем комбинация АБ и 5АРИ была значительно более эффективной, чем каждый из этих препаратов отдельно (рис. 7) [10].

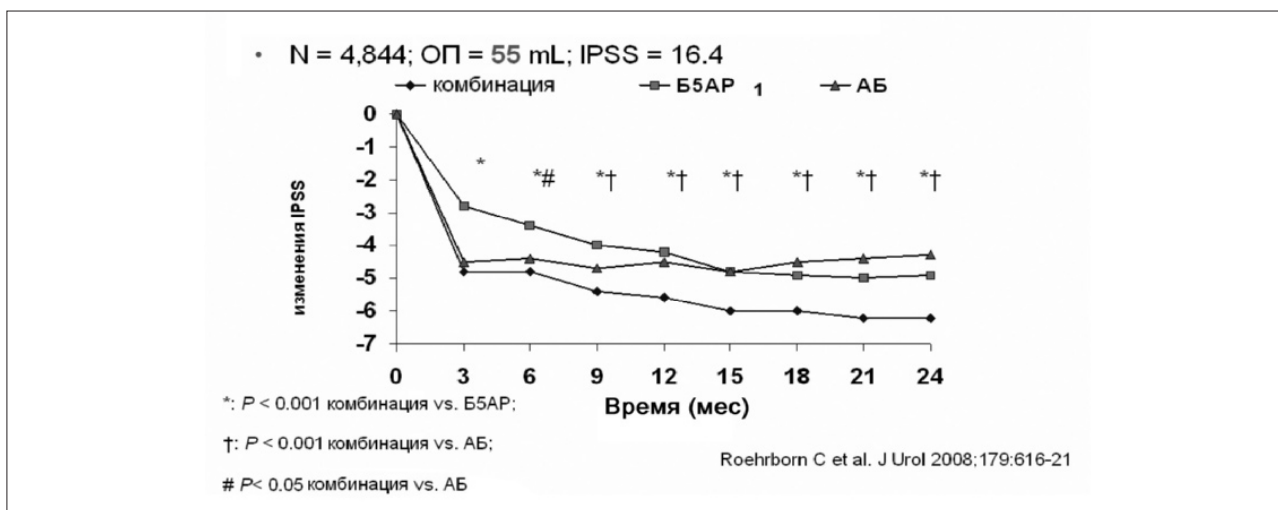


Рис. 7. Результаты исследования CombAT у пациентов с ДГПЖ (изменение балла IPSS), сравнение эффективности разных вариантов консервативного лечения на протяжении 2 лет

При этом, как видно из рис. 7, комбинация тамсулозина и дутастерида (нижний график) была статистически достоверно более эффективной в отношении устранения симптомов уже через 3 мес по сравнению с монотерапией дутастеридом, и лишь через 9 мес по сравнению с монотерапией тамсулозином. Важно отметить, что даже у такой сложной группы пациентов с высоким риском прогрессирования ДГПЖ монотерапия тамсулозином и дутастеридом достоверно не различались между собой по эффективности в течение 2 лет.

В условиях страховой медицины, когда пациент практически не платит за лекарство, в абсолютном большинстве случаев больному, наверное, было бы предложено консервативное лечение, которое с точки зрения возможных осложнений

лечения и стресса для пациента значительно превосходит оперативный вариант. Учитывая особенности симптоматики, оптимальным вариантом такого лечения была бы комбинация АБ и 5АРИ (32% ответов). Главным практическим моментом является четкая информированность пациента и его желание принимать такое лечение продолжительное время (не меньше 1 года) с периодическим контролем состояния урологом (сначала 1 раз в месяц, дальше 1 раз в 3 мес). В наших условиях важным также является финансовая способность пациента тратить ежемесячно определенную сумму на покупку препаратов. Поэтому только после согласования с пациентом обозначенных деталей следует принимать окончательное решение о варианте лечения.

Пациент 3.

54 года. Жалобы – императивные позывы, учащенное мочеиспускание, nocturia.

- IPSS – 20 баллов
- Qmax – 11 мл/с
- Объем предстательной железы – 30 мл
- PSA – 0,8 нг/мл
- Остаточная моча – 0 мл
- Индекс качества жизни – 5

При опросе врачей были получены следующие данные (рис. 8).

При анализе клинической ситуации следует обратить внимание на следующее. Пациент имеет достаточно выраженную клиническую картину (балл IPSS – 20) с признаками гиперактивного мочевого пузыря (ГМП) при плохом качестве жизни. С другой стороны, объем ПЖ относительно небольшой, выраженных признаков инфравезикальной обструкции нет. Поэтому лечение пациента консервативное. Таких пациентов, по данным литературы, достаточно много. Современные данные свидетельствуют, что 70–75% больных ДГПЖ страдают именно от ирритативных дизурических расстройств [11], которые причиняют им большее беспокойство, чем жалобы, напрямую связанные с инфравезикальной об-

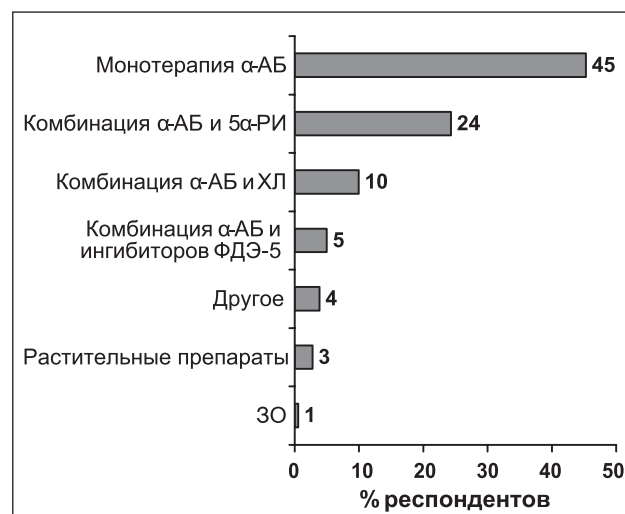


Рис. 8. Ответы врачей по поводу лечения пациента 3

струкцией (ослабление и прерывистость струи мочи, напряжение брюшной стенки при мочеиспускании и т.д.) Статистический анализ данных уродинамических исследований у больных ДГПЖ выявляет гиперактивные расстройства мо-

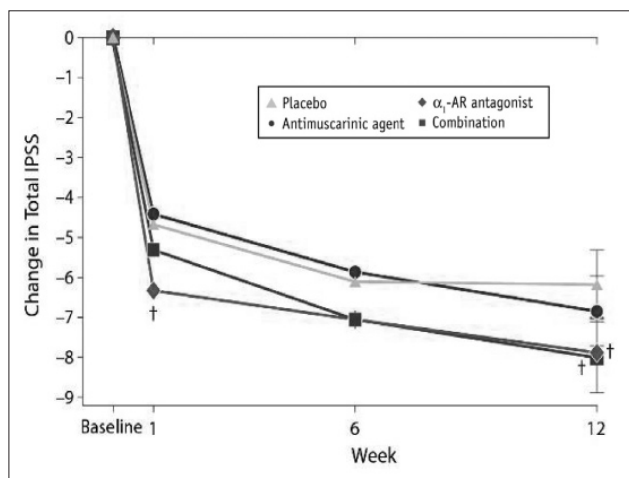


Рис. 9. Уменьшение баллов шкалы IPSS (вертикальная ось) при использовании на протяжении 12 нед (горизонтальная ось) ХБ, АБ, их комбинации и плацебо (Kaplan et al., 2006) [14]

чеиспускания как минимум у 45% обследованных [12, 13]. Исходя из этих данных становятся очевидными причины некоторого снижения во всем мире интереса к оперативному подходу в лечении ДГПЖ, который не в состоянии в большинстве случаев эффективно бороться с ирритативной составляющей СНМП. Оптимальный вариант лечения определяется именно преобладанием симптомов ГМП.

Исследование Карпан и соавторов (2006), как и ряд других, показали, что у пациентов с ДГПЖ как монотерапия АБ, так и комбинация АБ и ХБ лучше устраняет симптомы по сравнению с плацебо (рис. 9). В тот же время, влияние АБ и ХБ на разные дизурические симптомы неодинаково. Учитывая, что ХБ прежде всего влияют на сокращение стенки детрузора, они более выражено уменьшают симптомы накопления (поллакиурию, ноктурию, urgency и т.п.), что и было подтверждено в этом же исследовании при распределении пациентов на группы соответственно преобладающим симптомам (рис. 10).

При этом симптомы опорожнения лучше устранялись монотерапией АБ, а симптомы накопления – комбинацией АБ и ХБ.

Данные факты были подтверждены и другими исследованиями. Так, например, комбинацию АБ и ХБ использовали не сразу, а после месячного курса лечения АБ. Так, в исследовании JY Lee и соавторов (2004) монотерапия АБ у пациентов с ДГПЖ в 21% случаев не привела к улучшению симптоматики, но на втором этапе, когда пациентам этой подгруппы добавили ХБ, у 37% отмечался положительный эффект. В то же время, при наличии признаков ГМП на фоне ДГПЖ отсутствие эффекта после первого этапа лечения наблюдалось у 65% пациентов, а при добавлении ХБ в этой подгруппе у 73% пациентов отмечалось уменьшение выраженности симптомов [15].

Таким образом, оптимальным вариантом лечения пациента 3 следует считать комбинацию АБ и ХБ. Решение о назначении ее сразу или после начального курса монотерапии АБ должен принимать врач, учитывая пожелания пациента, но в данной ситуации следует ожидать недостаточной эффективности монотерапии АБ.

В то же время, только 10% урологов указали на комбинацию АБ и ХБ как вариант первичного лечения, а 45% выбрали бы монотерапию АБ. 24% врачей использовали бы 5АРИ как монотерапию или в комбинации, но эти препараты в данной ситуации не показаны к использованию. Таким образом, только 10% опрошенных специалистов назначили бы лечение соответственно стандартам ЕАУ, еще 45% – не оптимальный, но возможный вариант лечения.

Урологам также задали вопрос: как лечили бы этого же пациента, если бы терапия через 1 мес не привела бы к улучшению (Пациент 3/2)? Те самые 11% урологов указали на комбинацию АБ и ХБ как вариант вторичного лечения, еще 3% – монотерапию ХБ. Наибольшая часть (45%) предложили бы 5АРИ как монотерапию или в комбинации, которая тем более не дала бы положительного результата. В данной клинической ситуации только 14% урологов могли бы надеяться на положительный результат лечения, что является неудовлетворительно низким показателем.

Почему неэффективность первичного курса консервативного лечения АБ вызвала такие расхождения в тактике дальнейшего лечения пациента с ДГПЖ? Без сомнения, если бы в вариантах ответов было бы еще указано оперативное лечение, то достаточно много урологов, наверное, выбрали бы его как вариант терапии. Сегодня общеизвестно, что около 15–20% пациентов с ДГПЖ не получают положительного результата от

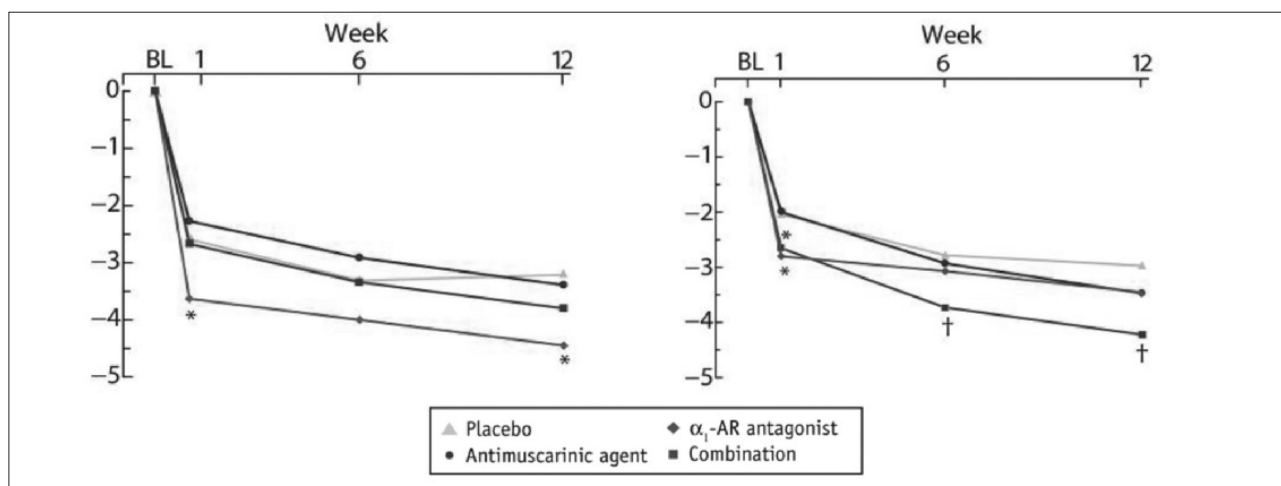


Рис. 10. Уменьшение баллов шкалы IPSS (вертикальная ось) отдельно относительно симптомов опорожнения (левый график) и симптомов накопления (правый график) при использовании в течение 12 нед (горизонтальная ось) ХБ, АБ, их комбинации и плацебо (Kaplan et al., 2006) [14]

Частота разных побочных действий при использовании ХБ в комбинации с АБ в сравнении с монотерапией АБ у 420 больных с ДГПЖ (MacDiarmid S et al., 2008) [16]

НЯ	$\alpha 1$ -АБ + ХБ (%)	$\alpha 1$ -АБ + плацебо (%)
Любые НЯ	42,6	42,6
Серьезные НЯ	2,4	2,9
НЯ, которые привели к отказу от лечения	10,0	9,6
Сухость во рту	15,3	4,8
Инфекции	8,6	10,5
Другие НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы	4,8	4,8
ОЗМ	0	0

операции. Именно пациенты с преобладанием симптомов ГМП составляют основную часть недовольных операцией, которые после этого продолжительное время обращаются к своему урологу с постоянными жалобами на дизурию, циститы и т.п. Если раньше у урологов не было эффективного метода лечения ГМП, то теперь появление высокоэффективных и безопасных ХБ может быть реальной альтернативой операции и приводить к улучшению состояния таких пациентов.

В то же время, четко прослеживается незаслуженно низкая популярность ХБ среди урологов как метода консервативного лечения ДГПЖ. Это может быть связано с несколькими факторами. Во-первых, они появились как одобренный метод лечения ДГПЖ только в рекомендациях ЕАУ 2010 года. Во-вторых, их традиционно используют у женщин (чаще всего при ГМП, особенно при недержании мочи) и редко у мужчин, так как уменьшают сократительную способность детрузора, что нежелательно при ДГПЖ и может повысить риск ОЗМ и мочевой инфекции.

Однако данные последних лет не подтверждают эти факты. Так, в исследовании S. MacDiarmid и соавторов (2008) при использовании ХБ у больных с ДГПЖ общее количество нежелательных явлений (НЯ), а также серьезных НЯ была одинаковой в группе пациентов, которые использовали

АБ + ХЛ и в группе, где использовали только АБ. Особенно следует отметить, что риск возникновения острой задержки мочи (ОЗМ) в обеих группах был одинаковым, что свидетельствует о безопасности применения ХБ у части пациентов с ДГПЖ. Единственное возможное отличие состояло в более частом выявлении сухости во рту в первой группе (что типично для всех ХБ), однако это не привело к более частому отказу от лечения пациентами в этой группе (табл. 3) [16].

Следует, однако, отметить, что естественно не всем пациентам с ДГПЖ и симптомами ГМП возможно назначение ХБ. Прежде всего, не следует их назначать при наличии признаков выраженной механической инфравезикальной обструкции. Наиболее простым из них является наличие остаточной мочи. Современные публикации свидетельствуют о безопасности назначения ХБ при объеме ОМ не более 200 мл. При этом, если объем ОМ менее 50 мл и нет других факторов риска, ХБ можно использовать в виде монотерапии (такой вариант лечения СНМП/ДГПЖ в рекомендациях ЕАУ тоже появился только в 2010 г.), в других случаях их следует комбинировать с АБ.

Таким образом, ХБ можно использовать как в комбинированной терапии ДГПЖ (с АБ), так и в монотерапии, когда у пациентов значительно преобладают симптомы ГМП и отсутствуют признаки выраженной инфравезикальной обструкции.

Пациент 4.

75 лет. Жалобы: учащенное мочеиспускание днем около 10, ночью 2–3 раза.

Сопутствующий диагноз: Гипертоническая болезнь III стадии, 2-й степени, риск очень высокий, состояние после перенесенного мозгового инсульта (из анамнеза: инсульт перенес 4 мес назад). Принимает ингибитор АПФ (Эналаприл 20 мг/сут) + диуретик (Арифон).

- IPSS – 20 баллов
- Q_{max} – 12 мл/с
- Объем предстательной железы – 50 мл
- PSA – 3,3 нг/мл
- Остаточная моча – 120 мл
- Индекс качества жизни – 4

При опросе врачей были получены следующие данные (рис. 11).

76% респондентов отдали предпочтение медикаментозной терапии альфа-адреноблокаторами (в виде монотерапии и в составе комбинированной терапии). Из них почти каждый четвертый уролог (21,5%) предполагал назначение такому пациенту с максимальным уровнем кардиоваскулярного риска доксазозина, более 10% опрошенных урологов отдали предпочтение гене-

рическим формам тамсулозина, около 40% предпочли оригинальный тамсулозин (Омник) и только 36,7% респондентов сделали оптимальный выбор, предполагая у такого пациента использование Омника ОКАС. 14% урологов, которые принимали участие в исследовании, выбрали стратегию оперативного лечения пациента с давностью инсульта всего 4 мес.

Данный пациент имеет сложную комбинацию выраженных СНМП/ДГПЖ и серьезной сердечной патологии. Пациент имеет ряд факторов риска со стороны ДГПЖ и относительные показания к оперативному лечению. В то же время, абсолютных показаний к операции нет учитывая свежий (до 6 мес) инсульт в анамнезе. Операцию можно проводить только при абсолютных показаниях с высоким риском развития осложнений при этом. Поэтому вариант оперативного лечения не следует использовать у данного больного. Учитывая урологический статус, пациенту может быть показана или монотерапия АБ, или их комбинация с 5АРИ.

Однако и в случае определения тактики консервативной терапии следует принимать во внимание выраженную сердечно-сосудистую патологию, которая значительно сужает наши возможности. Согласно современным международным рекомендациям больным с артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с СНМП в первую очередь должна быть подобрана оптимальная антигипертензивная терапия с использованием основных препаратов первой линии, которые не должны ухудшать прогноз и

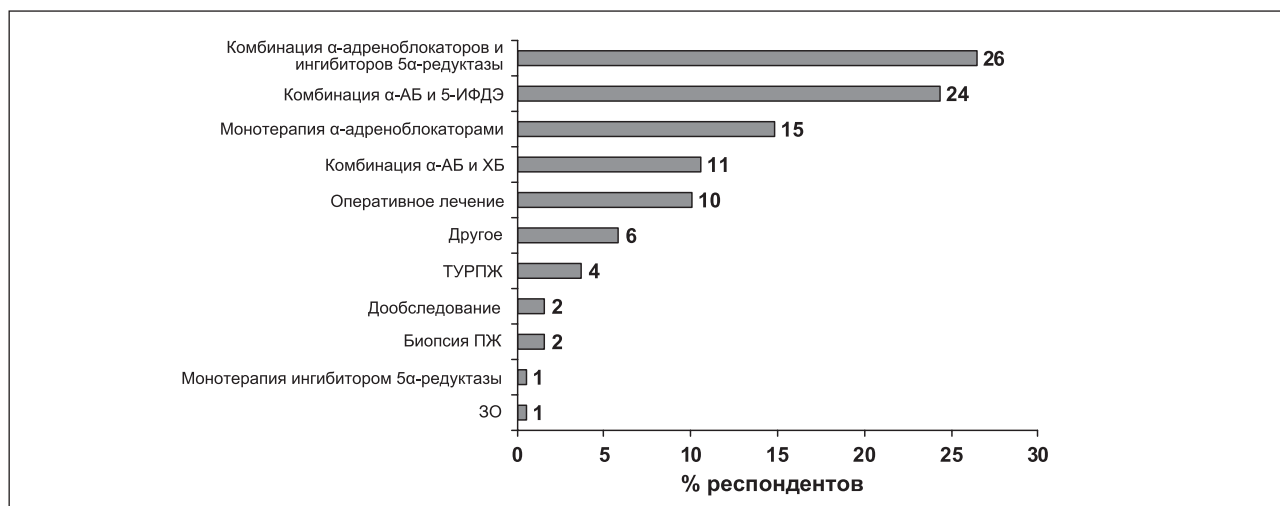


Рис. 11. Выбранные врачами варианты терапии пациента 4

провоцировать развитие осложнений. Попытка «сесть на два стула» – применение АБ с гипотоническим действием в виде монотерапии в настоящее время не может считаться адекватным лечением.

В 2009 г. Европейским обществом гипертензии (ESH) был опубликован Пересмотр Европейских рекомендаций по ведению АГ. В ходе последних исследований было продемонстрировано, что выраженное снижение артериального давления (АД), так же как его существенное повышение, может сопровождаться ростом уровня смертности. У пожилых пациентов, так же как у всех больных с АГ, в лечении предпочтение отдается пяти основным классам антигипертензивных препаратов, продемонстрировавшим способность улучшения прогноза. К ним относятся: ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, диуретики, блокаторы кальциевых каналов и бета-адреноблокаторы. В настоящее время альфа-адреноблокаторы не входят в перечень препаратов первой линии, а расцениваются как резервная группа антигипертензивных средств, представители которой могут быть использованы у пациентов с рефрактерной АГ, когда препараты первой линии не позволяют контролировать АД. У подавляющего большинства пациентов эффективный контроль АД достигается только на фоне комбинированной терапии. К комбинациям первой линии, имеющим достаточную доказательную базу, относятся комбинации блокаторов системы ренин–ангиотензина с диуретиками или антагонистами кальция.

Почему же альфа-адреноблокаторы, являясь препаратами эффективно снижающими АД, были исключены из группы препаратов первой линии? Ответ на этот вопрос убедительно демонстрируют результаты исследования ALLHAT, которое включало 42 448 больных АГ старше 55 лет и проводилось Национальным институтом здоровья США [17]. Результаты этого исследования свидетельствуют, что в категории пациентов, принимавших доксазозин, на 25% увеличилось количество случаев «комбинированного кардиоваскулярного заболевания», включавшего первичную ишемическую болезнь сердца, стенокардию,

проведение аортокоронарного шунтирования и ЧКВ, хроническую сердечную недостаточность, инсульт. Частота симптоматической сердечной недостаточности у этих пациентов увеличивалась в два раза, не отмечалось преимуществ в предотвращении смерти и нефатального инфаркта миокарда. В связи с полученными негативными результатами, доксазозин был досрочно исключен из исследования. В выводах по данному исследованию было подчеркнуто, что результаты по доксазозину могут быть распространены и на другие вазоактивные альфа-адреноблокаторы. Результаты исследования ALLHAT, а также мета-анализ других исследований (TONMS, V-HeFT) послужили причиной того, что альфа-адреноблокаторы были исключены из группы препаратов первой линии для лечения АГ.

Патогенез возникновения побочных эффектов и осложнений при использовании вазоактивных альфа-адреноблокаторов обусловлен блокадой альфа_{1В}-рецепторов, расположенных в сосудах, что сопровождается депонированием крови в венах, выраженным снижением с риском снижения АД, что приводит к развитию синдрома «обкрадывания» жизненно важных органов (миокарда и головного мозга) и может повышать риск развития мозгового инсульта и ишемии миокарда.

Поэтому лечение АГ у подобных пациентов должен проводить кардиолог в соответствии с индивидуальными особенностями пациента, а для лечения СНМП должна использоваться терапия альфа-адреноблокаторами, не оказывающими влияния на системную гемодинамику, что особенно важно учитывать при лечении пациентов пожилого возраста.

Если говорить о генерических аналогах тамсулозина, то по определению Европейского агентства по оценке лекарственных средств (ЕМЕА European Medicines Evaluation Agency), генерики считаются биоэквивалентными, если значения площади фармакологической кривой (AUC – Area Under Curve) и максимальная концентрация лекарственного вещества в крови (C_{max}) отличаются не больше чем 20-25%. Учитывая особенности фармакокинетики препарата Омник ОКАС, различия

Таблица 4

Анализ соответствия выбранных урологами Украины вариантов лечения ДГПЖ последним протоколам ЕАУ

Варианты лечения	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3/1	Пациент 3/2	Пациент 4	Среднее
Отвечают протоколу	35%	45%	10%	14%	28%	26%
Отвечают частично	3%	50%	45%	8%	13%	24%
Не отвечают протоколу	62%	5%	45%	78%	59%	50%

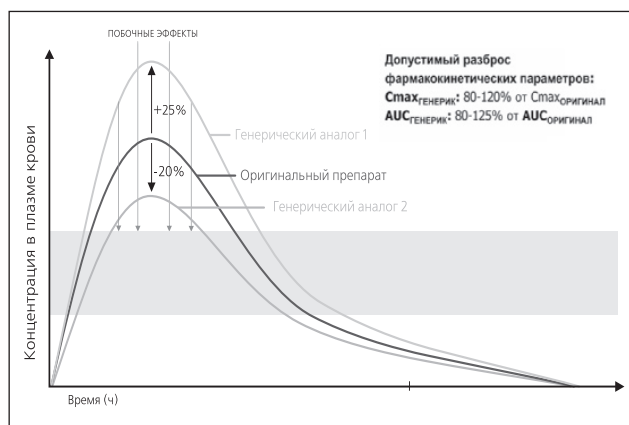


Рис. 12. Схематическое изображение фармакокинетики оригинальных и генерических препаратов [18] (адаптировано)

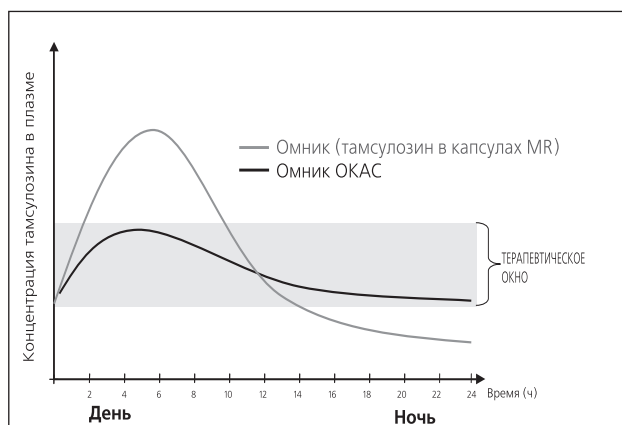


Рис. 13. Схематическое изображение фармакокинетики различных форм выпуска оригинального тамсулозина [19]

AUC и Cmax генериков [20] и Омника ОКАС могут достигать 190%. Кроме того, при сравнении уроселективности генериков и оригинального тамсулозина Омника, была доказана меньшая уроселективность генериков. Принимая во внимание непредсказуемую фармакокинетику и меньшую уроселективность генерических тамсулозинов, возникает важный вопрос: могут ли гарантировать генерики безопасное лечение пациента с сопутствующей кардиоваскулярной патологией.

В связи с этим наиболее оптимальным является использование оригинального тамсулозина (Омник) в инновационной форме выпуска ОКАС, который имеет более сбалансированные показатели фармакокинетики без пика концентрации в первые часы после приема препарата и поэтому практически не оказывает влияния на регуляцию АД, не требует титрования дозы и коррекции основной антигипертензивной терапии, соответственно может сочетаться с любыми рекомендуемыми антигипертензивными препаратами. Поэтому наиболее правильным вариантом лечения СНМП у данного больного является назначение Омника ОКАС, на что указали всего 28% респондентов.

Обсуждение данного случая убедительно демонстрирует актуальность постоянного обновления практическими урологами знаний особенностей фармакокинетики различных препаратов группы альфа-адреноблокаторов, не только с точки зрения их эффективности, но с точки зрения их безопасности.

Обобщая анализ особенностей реальной клинической практики лечения ДГПЖ в Украине по сравнению с последним протоколом ЕАУ по лечению этого заболевания, можно распределить выбранные нашими урологами варианты лечения в разных клинических ситуациях на отвечающие протоколу (есть прямые показания к их применению), такие, которые отвечают частично (есть относительные показания к их применению) и такие, которые не отвечают протоколу (для которых нет показаний или которые могут повредить пациенту) (табл. 4).

Результаты свидетельствуют о том, что около половины предложенных вариантов лечения не отвечают современным требованиям. Наибольшие проблемы возникли за счет чрезмерного назначения растительных препаратов с недоказанной эффективностью, что часто приводит к отсрочке назначения адекватного лечения, и низкой частоты применения ХБ при наличии прямых показаний у пациентов с выраженными симптомами ГМП, а также за счет недооценки различий фармакокинетики разных альфа-адреноблокаторов с точки зрения безопасности. Можно предположить, что первая проблема более связана с отголосками «домедикаментозной» эры, когда специалисты не имели реально эффективных препаратов для консервативного

лечения ДГПЖ и растительные препараты широко использовались. Осторожность в назначении ХБ у пациентов с ДГПЖ также понятна, учитывая относительно недавнее начало широкого использования данных препаратов при ДГПЖ. А третья проблема лежит в плоскости недостаточного информирования врачей.

ЛИТЕРАТУРА

1. <http://www.gfk.ua>
2. Отчет компании GfK Ukraine, август 2010 г.
3. Crawford ED et al. Baseline Factors as Predictors of Clinical Progression of Benign Prostatic Hyperplasia in Men Treated With Placebo. *J Urol* 2006;175:1422-7.
4. Novara G et al., Critical Review of Guidelines for BPH Diagnosis and Treatment Strategy, *European Urology Supplements*5(2006) 418-429.
5. Приказ МЗ Украины 135 от 4.03.2009 «Про затвердження клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим з ДГПЗ».
6. Guidelines on Conservative Treatment of Non-neurogenic Male LUTS, EAU 2010.
7. McConnell JD et al., The Long-Term Effect of Doxazosin, Finasteride, and Combination Therapy on the Clinical Progression of Benign Prostatic Hyperplasia. *N Eng J Med* 2003;349: 2387-98.
8. Lepor et al., The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. *NEJM* 1996;335: 533-9.
9. Chapple C., Overview of Evidence for Contemporary Management of Lower Urinary Tract Symptoms Presumed Due to Benign Prostatic Hyperplasia in Males. *European Urology Supplements* 9 (2010) 482-485.
10. Roehrborn C et al. The Effects of Dutasteride, Tamsulosin and Combination Therapy on Lower Urinary Tract Symptoms in Men With Benign Prostatic Hyperplasia and Prostatic Enlargement: 2-Year Results From the CombAT Study. *J Urol* 2008;179: 616-21.
11. Peters TJ, Donovan JL, Kay HE, Abrams P, de la Rosette JMCH, Porru D, Thüroff JW. The ICS-“BPH” Study: the

12. Knutson T et al. BPH with Coexisting Overactive Bladder Dysfunction - An Everyday Urological Dilemma. *Neurourol Urodyn* 2001;20: 237-47.
13. Helfand BT et al. The prevalence of medical therapies in men and women with overactive bladder symptoms: an analysis of 7.2 million patients. *J Urol* 2009;181 (4 Suppl):702 1 (abs. 1942).
14. Kaplan SA et al. Tolterodine and Tamsulosin for Treatment of Men With Lower Urinary Tract Symptoms and Overactive Bladder. *JAMA* 2006;296: 2319-28.
15. Lee JY et al. Comparison of doxazosin with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive bladder. *BJU Int* 2004;94: 817-20.
16. MacDiarmid SA, Peters KM, Chen A, et al. Efficacy and safety of extended release oxybutynin in combination with tamsulosin for treatment of lower urinary tract symptoms in men: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 1002-1010.
17. ALLHAT Collaborative Research Group, The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), *JAMA*, December 18, 2002. - Vol 288, No. 23, pp. 2981-2997.
18. EMEA, Evaluation of Medicines for Human Use. Guidance on investigation of bioavailability and bioequivalence. 2001
19. Michel MC et al. *European Urology Supplements* 2005;4: 15-24
20. Пушкарь Д.Ю. Белоусов Ю. Б. и др. *Consilium Medicum*. Т. 11. № 7. С.11-14