

Альфа-1-адреноблокатор Фокусин (тамсулозин) в лечении послеоперационной острой задержки мочеиспускания

И.В. Лукьянов, А.В. Марков

Российская медицинская академия последипломного образования

«Эффективная фармакотерапия. Урология», 2011, № 5, с. 54-58

Альфа-адреноблокаторы оказывают комплексное воздействие на все механизмы нарушения акта мочеиспускания, что подтверждено многочисленными клиническими исследованиями. Мета-анализ крупнейших исследований подтвердил, что препараты данной группы достоверно улучшают объективные показатели мочеиспускания, а также микроциркуляцию и энергообмен в стенке мочевого пузыря; повышают максимальную физиологическую емкость мочевого пузыря; в значительной степени уменьшают ирритативные симптомы расстройств мочеиспускания; снижают никтурию. Кроме того, профилактическое применение альфа-адреноблокаторов у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы перед хирургическими вмешательствами на других органах позволяет уменьшить риск развития острой задержки мочеиспускания.

По данным международной статистики доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) наблюдается в среднем у 80% мужчин после 60 лет, что обуславливает важность проблемы лечения пациентов с ДГПЖ в современной урологии. Учитывая тенденцию старения населения планеты, можно предположить, что актуальность данной проблемы будет только возрастать [1]. Медикаментозная терапия ДГПЖ – одна из наиболее динамично развивающихся областей урологии. Многочисленные клинические исследования доказали высокую эффективность консервативного лечения ДГПЖ [2–5]. Наиболее действенными препаратами в лечении расстройств мочеиспускания, обусловленных ДГПЖ, являются альфа-1-адреноблокаторы. За последние 30 лет опубликовано значительное количество работ по результатам проведенных исследований, посвященных эффективности альфа-1-адреноблокаторов у пациентов с симптомами нижних мочевых путей. Мета-анализ крупнейших исследований, посвященных действию альфа-1-адреноблокаторов в организме пациентов, позволил говорить о том, что препараты данной группы достоверно улучшают объективные показатели мочеиспускания, такие, как максимальная скорость потока мочи (Q_{max}), объем остаточной мочи (V_{res}), а также микроциркуляцию и энергообмен в стенке мочевого пузыря; повышают максимальную физиологическую емкость мочевого пузыря; в значительной степени уменьшают ирритативные симптомы расстройств мочеиспускания; снижают никтурию [6]. Результаты большого числа сравнительных исследований свидетельствуют, что в целом разные альфа-1-адреноблокаторы в стандартных дозах обладают сравнимой эффективностью и различаются лишь степенью выраженности побочных эффектов вследствие воздействия на тонус гладкомышечных волокон, в том числе в сосудистой стенке, и на системное артериальное давление [7, 8]. Первые альфа-1-адреноблокаторы, такие, как доксазозин и теразозин, несмотря на известную эффективность в отношении расстройств мочеиспускания, обусловленных ДГПЖ, в течение длительного времени использовали также для лечения артериальной гипертензии. Более поздние альфа-1-адреноблокаторы, а именно – тамсулозин и альфузозин, проявившие не меньшую эффектив-

ность в отношении симптомов нижних мочевых путей, имеют улучшенный профиль безопасности, обладают минимальными побочными эффектами [9–11]. Тамсулозин – первый селективный альфа-1-адреноблокатор, специально разработанный для лечения расстройств мочеиспускания, обусловленных ДГПЖ. Селективная блокада альфа-1A- и альфа-1D-адренорецепторов, в основном располагающихся в предстательной железе, шейке мочевого пузыря и простатическом отделе уретры, позволяет получить значимый эффект в отношении расстройств мочеиспускания, без выраженного воздействия на сосудистый тонус и системное артериальное давление. Клиническая эффективность и безопасность тамсулозина была продемонстрирована в ходе многочисленных исследований, проведенных в разных странах за последние два десятилетия. В настоящее время тамсулозин считается наиболее часто назначаемым альфа-1-адреноблокатором в мире [12]. К неоспоримым преимуществам тамсулозина следует отнести отсутствие необходимости титрования дозы, как в случае с некоторыми другими альфа-1-адреноблокаторами (доксазозин, теразозин), клинические эффекты которых строго дозозависимы. Применение этих альфа-1-адреноблокаторов в субтерапевтических дозах по эффективности не превосходит плацебо, при этом с повышением дозы пропорционально растет количество побочных реакций от приема препарата [13–15]. Возможность применения тамсулозина в терапевтической дозе с первого дня лечения позволяет достигнуть клинического эффекта в максимально короткие сроки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В нашей клинике была проведена оценка клинической эффективности и безопасности тамсулозина (Фокусин) в профилактике послеоперационной острой задержки мочеиспускания у пациентов, страдающих симптомами нижних мочевых путей. В настоящее время значительно повысился процент различных хирургических операций, выполняемых пожилым людям, страдающим расстройствами мочеиспускания той или иной степени. К сожалению, далеко не всегда удается избежать развития осложнений в послеоперационный период у данной категории больных. В среднем, постоперационную задержку мочи отмечают у 4–25% пациентов после операций общехирургического профиля. При вмешательствах на аноректальной области (геморрой, полипы, трещины) частота постоперационной задержки мочи, по данным разных авторов, может колебаться от 18% до 50% [17, 18]. Механизм послеоперационной задержки мочеиспускания обусловлен симпатической активацией в ответ на общий стресс организма (операция), активацией альфа-1-адренорецепторов нижних мочевых путей, что ведет к спазму гладкомышечной ткани шейки мочевого пузыря и уретрального сфинктера. Необходимо кратковременной или длительной катетеризации мочевого пузыря у данных пациентов в свою очередь приводит к ряду осложнений, в первую очередь инфекционного характера. В нашей работе приняли участие 60 пациентов с расстройствами мочеиспускания после различных хирургических вмешательств (табл. 1). Часть пациентов перенесли оперативные

Характер перенесенных операций в группах пациентов

Операция	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)
Радикальная нефрэктомия	7	10
Чрескожная операция на почках по поводу мочекаменной болезни	12	6
Холецистэктомия	6	4
Герниопластика	3	7
Операция в аноректальной области (геморрой, полипы и др.)	2	3

вмешательства общехирургического профиля, другие были прооперированы по поводу урологических заболеваний верхних мочевых путей, не связанных в послеоперационный период с постоянным, длительным дренированием нижних мочевых путей. У всех этих пациентов были расстройства нижних мочевых путей, они не наблюдали постоянно у уролога и соответственно не получали положенной в данном случае медикаментозной терапии. По данным дооперационного обследования по урологическому статусу пациенты имели примерно одинаковый уровень расстройств мочеиспускания. Все больные не получали постоянной медикаментозной терапии ДППЖ. Критериями исключения из исследования были:

- подозрения на нейрогенный характер симптомов нижних мочевых путей;
- ранее перенесенные урологические хирургические вмешательства на предстательной железе;
- выраженное увеличение средней доли предстательной железы;
- стриктура уретры;
- осложненное течение ДППЖ (в том числе камни и дивертикулы мочевого пузыря);
- рецидивирующая мочевиная инфекция;
- онкологическое заболевание (в том числе РПЖ);
- прием препаратов, влияющих на качество мочеиспускания, к моменту включения в группу или менее чем за один месяц до этого.

Пациенты были рандомизированы в две группы по 30 человек. Группа 1 в качестве медикаментозной профилактики острой задержки мочи на фоне стандартного послеоперационного ведения получала пред- и послеоперационную терапию альфа-адреноблокатором Фокусин (0,4 мг 1 раз в сутки), пациенты группы 2 не получали медикаментозной поддержки, направленной на коррекцию расстройств мочеиспускания. Прием альфа-адреноблокатора пациентами различался в зависимости от характера оперативного лечения. При операции на верхнем этаже брюшной полости больным назначали Фокусин за 5 дней до операции и 5 дней после, до момента полной активизации больного. При хирургическом вмешательстве на нижнем этаже брюшной полости Фокусин принимали по схеме: 5 дней до и 10 дней после операции.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя данные базового обследования пациентов, не было отмечено значимого статистического различия между группами до лечения (табл. 2). Средний возраст пациентов в группах 1 и 2 составил соответственно $61 \pm 4,75$ и $62 \pm 3,97$ года. Средняя продолжительность расстройств мочеиспускания на момент включения в анализ – $3,7 \pm 1,77$ в группе 1 и $4,1 \pm 1,50$ года в группе 2. Средний балл IPSS в группах 1 и 2 составлял соответственно $16 \pm 3,7$ и $15 \pm 4,9$. Другие клинические показатели до начала лечения, представленные в табл. 2, также не имели статистически значимой разницы, то есть группы были однородны. По результатам нашего наблюдения в группе 1, где пациентам проводили медикаментозную профилактику препаратом Фокусин, острая задержка мочеиспускания в ранний послеоперационный период возникла у 1 пациента (3,3%) и разрешилась после 2 дней интермиттирующих катетеризаций на фоне продолжения терапии альфа-адреноблокатором. Остальные пациенты группы 1 не имели проблем с качеством мочеиспускания после перенесенных операций за время послеоперационной реабилитации в стационаре. В группе 2 острая задержка мочеиспускания возникла у 7 пациентов (23,3%). В 5 случаях оказалась эффективной консервативная терапия: альфа-адреноблокаторы на фоне интермиттирующего или постоянного дренирования мочевого пузыря уретральным катетером сроком до 5 сут. В 2 случаях потребовалось установление троакарной цистостомы. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности альфа-адреноблокатора Фокусин в профилактике послеоперационной острой задержки мочеиспускания. Результаты сравнения с контрольной группой однозначны и достоверны. Процент острой задержки мочи в контрольной группе составил 23%, что соответствует большинству наблюдений, по данным мировой литературы. Все пациенты, принимавшие препарат Фокусин, не имели значимых побочных эффектов, которые заставили бы отказаться от дальнейшего приема и прервать терапию. У 2 пациентов в послеоперационный период были отмечены эпизоды ортостатической гипотензии, которые впрочем, нельзя было однозначно связать с при-

Таблица 2

Данные предоперационного обследования пациентов в обеих группах

Показатель	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)
Средний возраст, лет*	$61 \pm 4,75$	$62 \pm 3,97$
Объем предстательной железы, см ³ *	$46 \pm 8,79$	$47 \pm 73,91$
Балл по шкале IPSS*	$16 \pm 3,7$	$15 \pm 4,9$
Индекс качества жизни (QoI)	$3 \pm 4,3$	$3 \pm 3,9$
Показатели урофлоуметрии (Q _{max}), мл/с*	$11,6 \pm 3,22$	$12,4 \pm 4,41$
Количество остаточной мочи, мл	$36 \pm 11,9$	$42 \pm 16,7$
Уровень простатоспецифического антигена сыворотки крови (ПСА), нг/мл	$2,1 \pm 0,3$	$1,7 \pm 0,6$

емом препарата. Возможно, они были обусловлены другими причинами раннего послеоперационного периода.

Выводы

Таким образом, Фокусин является эффективным препаратом для профилактики острой задержки мочеиспускания в послеоперационный период. Препарат обладает высоким профилем безопасности, хорошо переносится пациентами, не имеет выраженных побочных эффектов. По нашему мнению, для практического применения можно использовать приведенные выше схемы медикаментозной профилактики, использованные в рамках данной работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Guidelines on urological infections / Grabe M., Bjerklund-Johansen T.E., Botto H. et al. eds. Guidelines European Association of Urology, 2010.
- Nordling J. Efficacy and safety of two doses (10 and 15 mg) of alfuzosin or tamsulosin (0.4 mg) once daily for treating symptomatic benign prostatic hyperplasia 2005 // BJU. 2005. Vol. 95. – № 7. – P. 1006–1012.
- Kyriakou N., Litvak J.P., Borkowski A. et al. Induction of prostate apoptosis by doxazosin in benign prostatic hyperplasia // J. Urol. – 1998. – Vol. 159, № 6. – P. 1810–1815.
- Furuya S., Kumamoto Y., Yokoyama E. et al. Alpha-Adrenergic activity and urethral pressure in prostatic zone in benign prostatic hypertrophy // J. Urol. – 1982. – Vol. 128, № 4. – P. 836–839.
- Лоран О.Б., Вишневыский Е.Л., Вишневыский А.Е. Лечение расстройств мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией простаты альфа-блокаторами. – М., 1998. – 124 с.
- Djavan B., Marberger M. A meta-analysis on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoreceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction // Eur. Urol. – 1999. – Vol. 36, № 1. – P. 1–13.
- Rossi C., Kortmann B.B., Sonke G.S. et al. Alpha-blockade improves symptoms suggestive of bladder outlet obstruction but fails to relieve it // J. Urol. – 2001. – Vol. 165, № 1. – P. 38–41.
- Buzelin J.M., Fonteyne E., Kontturi M.J. et al. Comparison of tamsulosin with alfuzosin in the treatment of patients with lower urinary tract symptoms suggestive of bladder outlet obstruction (symptomatic benign prostatic hyperplasia) // Br. J. Urol. – 1997. – Vol. 80, № 4. – P. 597–605.

- Abrams P., Schulman C.C., Vaage S. Tamsulosin, a selective alpha 1c-adrenoreceptor antagonist: a randomized, controlled trial in patients with benign prostatic «obstruction» (symptomatic BPH) // Br. J. Urol. – 1995. – Vol. 76, № 3. – P. 325–336.
- Chapple C.R., Wyndaele J.J., Nordling J. et al. Tamsulosin, the first prostate-selective alpha1-adrenoreceptor antagonist: a meta-analysis of two randomized, placebo-controlled multi-centre studies in patients with benign prostatic obstruction (symptomatic BPH) // Eur. Urol. – 1996. – Vol. 29, № 2. – P. 155–167.
- Narayan P., Tewari A. A second phase III multicentre placebo-controlled study of 2 dosages of modified release tamsulosin in patients with symptoms of benign prostatic hyperplasia // J. Urol. – 1998. – Vol. 160, № 5. – P. 1701–1706.
- Hutchinson A., Farmer R., Chapple R. The efficacy of treatment for LUTS/BPH, a study in 6 european countries // Eur. Urol. – 2005. – Vol. 3. Suppl. 4, № 3. – P. 6.
- Lee E., Lee C. Clinical comparison of selective and nonselective alpha1-adrenoreceptor antagonists in benign prostatic hyperplasia: studies on tamsulosin in a fixed dose and terazosin in increasing doses // Br. J. Urol. – 1997. – Vol. 80, № 4. – P. 606–611.
- Na Y.J., Guo Y.L., Gu F.L. Clinical comparison of selective and nonselective alpha1-adrenoreceptor antagonists for bladder outlet obstruction associated with benign prostatic hyperplasia: studies on tamsulosin and terazosin in Chinese patients // J. Med. – 1998. – Vol. 29, № 5–6. – P. 289–304.
- De May C., Michel M.C., McEwen J. et al. A double-blind comparison of terazosin and tamsulosin on their differential effects on ambulatory blood pressure and nocturnal orthostatic stress testing // Eur. Urol. – 1998. – Vol. 33, № 5. – P. 481–488.
- Лопаткин Н.А., Петров С.Б., Сивков А.В. и др. Первые результаты применения препарата Тамсулона-ФС у больных аденомой предстательной железы по результатам рандомизированного мультицентрового сравнительного исследования // Урология. – 2006. – № 3. – С. 3–8.
- Аляев Ю.Г., Борисов Б.В., Мельников А.В. Применение альфа-адреноблокаторов для профилактики и лечения послеоперационной острой задержки мочи // Актуальные вопросы урологии: Материалы юбилейной науч.-практ. конф., посвященной 100-летию клиники им. А.В. Вишневыского. – Казань, 17 нояб. 2000 г. – Казань: Медицина, 2000. – С. 47–52.
- McNeill S.F., Daruwala P.D., Mitchell I.D.C. et al. Sustained-release alfuzosin and trial without catheter after acute urinary retention: a prospective, placebo-controlled trial // BJU Intern. – 1999. – Vol. 84, № 6. – P. 622–627.

Статья поступила в редакцию 30.01.2013

Уроселективный блокатор альфа₁-адренорецепторів

ФОКУСИН

Тамсулозин
Капсулы с модифицированным вивільненням
0,4 мг № 30, № 90

Показання. Лікування функціональних розладів при доброякісній гіперплазії простати.

Спосіб застосування та дози. Рекомендована доза для дорослих – 1 капсула щоденно, після сніданку або після першого прийому їжі протягом дня.
Побічні реакції. Запаморочення; головний біль; постуральна артеріальна гіпотензія, відчуття серцебиття; риніт; запор, діарея, нудота, блювання; висипання, свербіж, кропив'янка; ретроградна еякуляція; астенія.

Інформація надана в скороченому вигляді. З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування препарату. ФОКУСИН Р.П. № UA/3876/01/01.

Наказ МОЗ України №1016 від 22.11.2010.

Інгібітор 5-альфа редуктази

ПЕНЕСТЕР

Фінастерид
Таблетки, вкриті оболонкою 5 мг, № 30

Показання. Аденома передміхурової залози (з метою зменшення розмірів збільшеної залози, поліпшення відтоку сечі та зменшення симптомів). Лікування доброякісної гіпертрофії передміхурової залози для запобігання урологічним втручанням (завдяки його здатності знижувати ризик гострої затримки сечі) та хірургічним маніпуляціям, у тому числі трансуретрорезекції передміхурової залози і простатектомії.

Спосіб застосування та дози. Рекомендована доза – 1 таблетка по 5 мг 1 раз на добу.

Побічні реакції. Реакції гіперчутливості, у тому числі свербіж, кропив'янка і набряки губ та обличчя; зниження статевого потугу; висипання; імпотенція, порушення еякуляції (зменшення об'єму еякуляту), гіперт-

рофія молочних залоз, болючість молочних залоз, болючість яєчок; зниження рівнів простатоспецифічного антигену.

Інформація надана в скороченому вигляді. З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування препарату. ПЕНЕСТЕР Р.П. № UA/6000/01/01.

Наказ МОЗ України №596 від 16.09.2011.

Блокатор альфа₁-адренорецепторів

ЗОКСОН® 4

Доксазозин
Таблетки 4 мг №30

Показання. Артеріальна гіпертензія. Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ). Лікування обструкції сечовивідних шляхів, а також симптомів, пов'язаних з ДГПЗ. Призначають пацієнтам з ДГПЗ як при наявності артеріальної гіпертензії, так і при нормальному рівні артеріального тиску.

Спосіб застосування та дози. Препарат можна приймати як вранці, так і ввечері. ДГПЗ: Лікування, як правило, починають препаратом Зоксон®2. Рекомендована початкова доза становить 1 мг (1/2 таблетки) 1 раз на добу. Рекомендований інтервал титрування дози складає 1-2 тижні. Звичайна рекомендована доза препарату становить 2-4 мг на добу, яку приймають 1 раз на добу.

Побічні реакції. алергічні реакції; інфекції дихальних шляхів, інфекції сечовивідних шляхів; подагра, підвищення апетиту, відсутність апетиту, анорексія; збудження, депресія, тривожність, безсоння, нервозність; сонливість, запаморочення, ортостатичне запаморочення, головний біль, інсульт, гіпестезія, синкопе, тремор, вертиго, шум у вухах; посилене серцебиття, тахікардія, стенокардія, інфаркт міокарда, біль у грудях, порушення мозкового кровообігу; артеріальна гіпотензія, ортостатична артеріальна гіпотензія, приливи; бронхіт, кашель, задишка, риніт, носова кровотеча; біль у животі, диспепсія, сухість у роті, нудота, запор, метеоризм, блювання, гастроентерит, діарея; відхилення від норми з боку показників печінкової функції; свербіж, висипання на шкірі, ало-

пеція; біль у спині, міалгія, артралгія; цистит, нетримання сечі, дизурія, часте сечовипускання, гематурія; імпотенція, ретроградна еякуляція; астенія, втома, нездужання, біль у грудній клітці, грипоподібні симптоми, периферичні набряки, біль, набряк обличчя; збільшення маси тіла, алергічні реакції. Інформація надана в скороченому вигляді. З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування препарату. ЗОКСОН® 4 Р.П. № UA/6300/01/03.

Наказ МОЗ України №787 від 14.11.2011.

М-холоноблокатор

УРОТОЛ®

Толтеродин
Таблетки 1 мг №56, 2 мг №56

Показання. Гіперактивність сечового міхура, що супроводжується частими імперативними позивами до сечовипускання та/або нетриманням сечі.

Спосіб застосування та дози. Рекомендована доза для дорослих та пацієнтів літнього віку становить 4 мг/добу (по 2 мг 2 рази на добу). Курс лікування – 6 місяців. Через 6 місяців слід оцінити необхідність подальшого лікування.

Побічні реакції. Фармакологічний ефект толтеродину може призвести до легких або помірних антимускаринових ефектів, таких як сухість у роті, диспепсія та сухість очей. Інші: бронхіт; гіперчутливість; нервозність, головний біль, запаморочення, сонливість, парестезія, порушення пам'яті; сухість очей, порушення зору, включаючи порушення акомодатції; вертиго; відчуття серцебиття, тахікардія, серцева недостатність, аритмії; сухість у роті, диспепсія, запор, біль у животі, метеоризм, блювання, діарея, гастроентерогастральний рефлекс; сухість шкіри; дизурія, затримка сечі; підвищена втомлюваність, біль у грудній клітці, периферичні набряки; збільшення маси тіла.

Інформація надана в скороченому вигляді. З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування препарату. УРОТОЛ® Р.П. № UA/6706/01/01, UA/6706/01/02.

Наказ МОЗ України №568 від 26.07.2012.