

α_1 -Адреноблокаторы в лечении хронического простатита и связанных с ним нарушений фертильности

Л.Г.Спивак

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России

Достоверная диагностика и патогенетически обоснованное лечение хронического простатита является крайне актуальным ввиду распространенности этого заболевания. Воспаление предстательной железы – наиболее частое урологическое заболевание среди мужчин репродуктивного возраста (Н.А.Лопаткин, 2004). Несмотря на крайне высокую встречаемость хронического простатита, отношение к нему как заболеванию, не представляющему угрозы жизни больного, длительное время оставляло воспаление простаты в тени гиперплазии и рака предстательной железы (П.А.Щеплев, 2004). Однако влияние простатита на качество жизни пациентов, большинство из которых находятся в самом трудоспособном возрасте, заставляет пересмотреть наши взгляды на данную проблему (О.Б.Лоран и соавт., 2004). Что же касается вопросов репродуктивной функции мужчин, необходимо отметить, что, по данным Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время более чем в 1/2 случаев причиной бесплодия является нарушение качества спермы, и данные изменения зачастую связаны с воспалением предстательной железы (Е.Е.Брагина, 2002; О.Л.Тиктинский, 1990; D.Gubin и соавт., 1998).

Несмотря на имеющиеся в настоящее время успехи и опыт применения разных лекарственных препаратов, многие аспекты медикаментозной терапии хронического простатита остаются спорными и малоизученными. Назначение терапии без учета клинических проявлений заболевания, выраженности функциональных и органических изменений предстательной железы и мочевого пузыря может явиться причиной неэффективного лечения. Актуальным также остается изучение безопасности лечения и сроков безрецидивного течения.

Дизайн исследования

В связи с изложенным сотрудниками отдела клинических исследований лекарственных препаратов и диагностических тестов было проведено инициативное исследование эффективности и безопасности применения α_1 -адреноблокаторов (α_1 -АБ) у пациентов с хроническим простатитом и связанными с ним нарушениями фертильности. В исследовании приняли участие 758 пациентов, обратившихся в урологическую клинику ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова», а также ряд поликлиник Московской области и Москвы, являющихся базами, которые имеют разрешение на проведение клинических исследований. С целью систематизации данных обследования и результатов лечения мы разработали дизайн клинического исследования согласно принципам добросовестной клинической практики. Отбор больных в исследование был осуществлен с использованием критериев включения и исключения, которые позволили нам сформировать достаточно однородные группы. Длительность лечебного периода составляла 6 мес с последующим наблюдательным периодом в течение не менее 3 мес. Пациенты принимали разные α_1 -АБ, так как известно, что примерно все препараты этой группы обладают оди-

наковой эффективностью. Однако в связи с тем, что наилучшей переносимостью обладает α_1 -АБ тамсулозин в форме таблеток с контролируемым высвобождением, большая часть пациентов принимали α_1 -АБ Омник Окас. Результаты рандомизированного исследования III фазы показали, что при приеме данного препарата, по сравнению с традиционным тамсулозином в капсулах, частота нарушений эякуляции уменьшалась почти на 40%–1,9% против 3,1% соответственно (С.Chapple и соавт., 2005). Данные различия в переносимости препаратов представляются весьма актуальными для пациентов с хроническим простатитом. В рамках нашего исследования все препараты применялись в стандартных дозировках. Пациентам проводилось комплексное обследование, включавшее физические, лабораторные, уродинамические, ультразвуковые и другие диагностические методы.

Средний возраст больных составил $37,5 \pm 8,2$ года (от 20 до 60 лет). Основную группу обследованных пациентов составили мужчины в возрасте от 30 до 40 лет. Исходно пациенты распределялись по группам исходя из категории простатита.

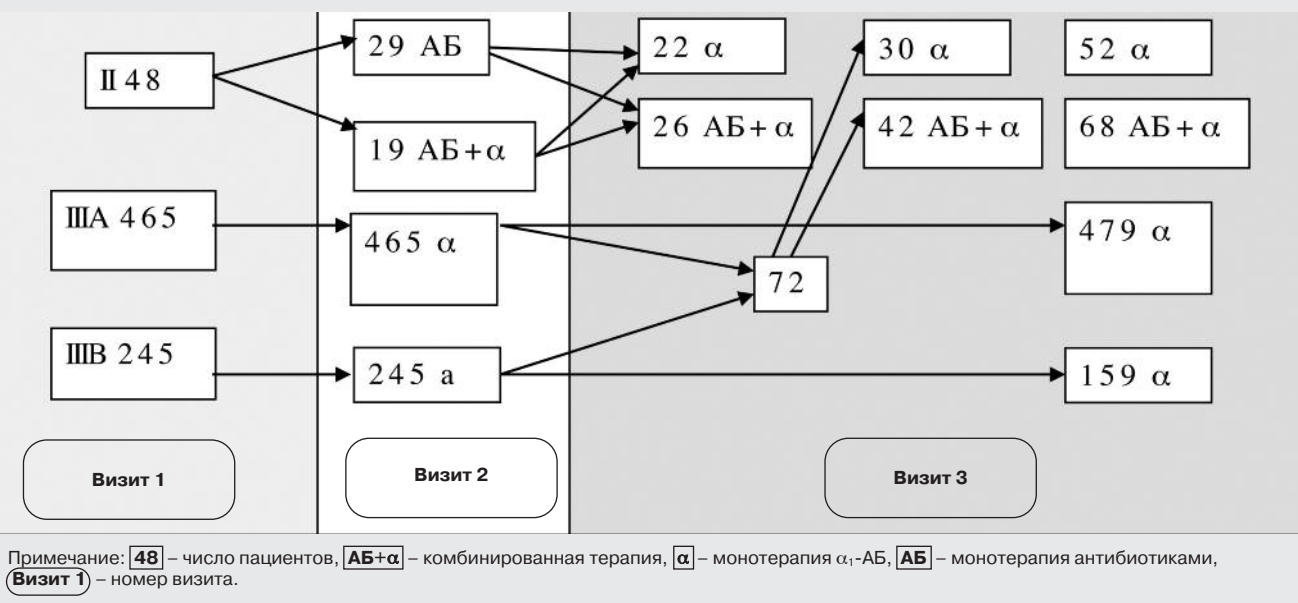
Виды медикаментозного лечения

Медикаментозная терапия на протяжении всего периода наблюдения проводилась 758 пациентам. Применялись следующие виды медикаментозного лечения (рис. 1): терапия α_1 -АБ – 729 пациентам в начале лечения и всем пациентам, начиная с 3-го месяца лечебного периода исследования; антибактериальными препаратами (исходя из чувствительности микроорганизмов) – 48 пациентам в начале лечения и 68 – начиная с 3-го месяца. Согласно рандомизации 29 пациентов с простатитом II категории получали монотерапию антибиотиками, а 19 – комбинированную терапию. При выявлении роста микрофлоры антибактериальная терапия была повторно назначена пациентам со II категорией простатита, установленной в начале исследования. У 7 пациентов из группы, принимавшей только антибиотики, и у 15 – из группы, получавшей комбинированную терапию, в результате обследования на визите 3 не было выявлено роста микроорганизмов. Этим больным не назначались антибактериальные препараты повторно. Монотерапия α_1 -АБ проводилась также у части пациентов (30 человек), у которых при обследовании на визите 3 был выявлен рост микроорганизмов. Остальным пациентам (42 человека) с выявленным на визите 3 бактериальным хроническим простатитом назначалась комбинированная терапия.

Патогенез хронического простатита

Результатом проведенных нами исследований стало следующее представление о патогенезе хронического простатита. Пусковым моментом в патогенезе простатита является повышение тонуса гладких мышц за счет увеличения активности α_1 -адренорецепторов. Следствие этого – повышение давления в уретре и возникновение турбулентного тока мочи, что и обуславлива-

Рис. 1. Изменение числа больных и вида терапии в зависимости от изменения категории простатита.



ет интрапростатический рефлюкс и попадание мочи из уретры по протокам в предстательную железу. Непосредственно в связи с интрапростатическим рефлюксом, а также ввиду воспалительного процесса, им обусловленного, в предстательной железе происходит повышение внутрипростатического давления. Увеличение давления в протоках приводит к нарушению дренирования, застою секрета и отеку, что, в свою очередь, приводит к активации каскада арахидоновой кислоты. С одной стороны, все описанные процессы ведут к ишемии, а с другой стороны, сама ишемия ткани предстательной железы в еще большей степени усугубляет воспаление в ней. Также увеличение активности α₁-адренорецепторов приводит к нарушению дренирования, застою и отеку простаты и нарастанию ишемии ввиду спазма сосудов. А воспалительный процесс, в свою очередь, влияет на активность α₁-адренорецепторов, замыкая круг, в котором тесно переплетены причинно-следственные связи (рис. 2).

Далее в статье мы продемонстрируем некоторые результаты субъективных и объективных методов обследования наших больных и поделимся рядом выводов, которые извлекли, проведя исследование.

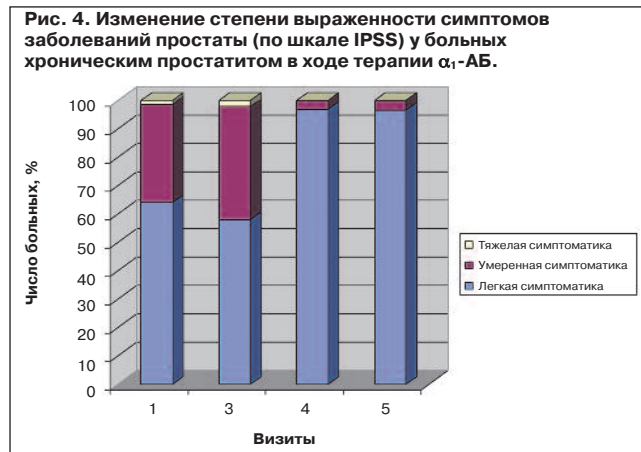
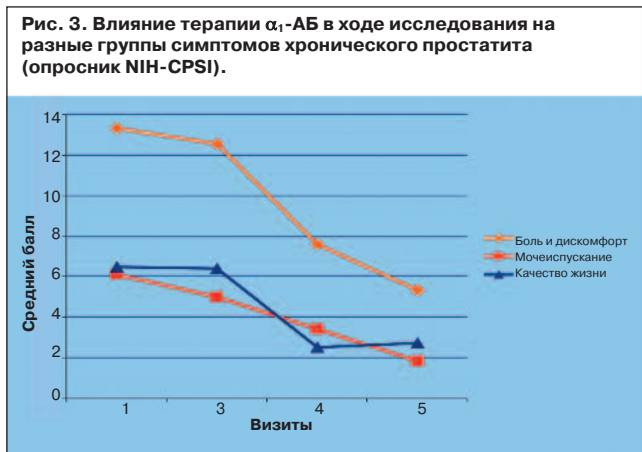
Одним из ключевых аспектов эффективности лечения пациентов с хроническим простатитом является изменение субъективной оценки своего состояния по данным анкетирования.

Наибольшие изменения произошли в группе симптомов, характеризующих боль и дискомфорт (опросник NIH-CPSI). К концу лечебного периода не было ни одного пациента с выраженной симптоматикой хронического простатита. Умеренную симптоматику отмечали 85 (11,2%) пациентов, 673 (88,8%) – слабовыраженную (рис. 3). Сходные результаты получены по данным опросника IPSS и качества жизни – практически все пациенты отметили легкую симптоматику по окончании лечебного периода (рис. 4).

По данным доплерографии у всех пациентов до лечения отмечалось диффузное обеднение сосудистого рисунка, особенно выраженное в патологически измененных областях. Застой в предстательной железе приводил к развитию отека и ее ущемлению в собственной капсуле. Гипоксия, вызываемая сдавливанием паренхимы, создает благоприятные условия для воспалительного процесса в органе и обуславливает возникновение болевых ощущений у пациента. Несмотря на представленное общепринятое объяснение роли конгестивного фактора в возникновении и поддержании воспалительного процесса, до появления доплерографического исследования доказательства носили косвенный характер. Также не было подтверждений улучшения кровотока в предстательной железе при использовании α₁-АБ. Допплерография показала улучшение параметров кровотока в простате у больных хрониче-

Рис. 2. Представление о патогенезе хронического простатита.





ским простатитом, применявших α_1 -АБ. По результатам суммарной оценки показателей кровотока артерий и вен предстательной железы на фоне терапии α_1 -АБ отмечены нормализация показателей периферического сопротивления (в первую очередь индекса резистентности), повышение максимальных скоростей кровотока артерий и вен, что является подтверждением улучшения кровоснабжения и уменьшения ишемии органа.

По данным семиологического обследования в ходе терапии пациентов, страдающих хроническим простатитом и связанными с ним нарушениями фертильности, произошло увеличение количества живых сперматозоидов на 7,5%, подвижных форм – 15,6%, а морфологически нормальных – 7,6%. Также произошла нормализация агглютинации.

Электронная микроскопия эякулята больных хроническим простатитом выявила патологические изменения в ультраструктуре сперматозоидов: гиперпродукцию ядерных мембран и дефекты митохондрий. Терапия α_1 -АБ позволила в 2 раза улучшить данные показатели. Устранение воспаления привело к увеличению качественно нормальных форм сперматозоидов. На ультраструктурном уровне это выражалось в нормализации строения ядерных мембран, матрикса и крист митохондрий, следствием чего явились улучшение подвижности сперматозоидов и увеличение количества живых форм.

Оценка безопасности показала, что ни у одного пациента не было клинически значимых изменений в общем и биохимическом анализе крови как исходно, так и на протяжении всего исследования. Суммарно на всех визитах отмечены нежелательные явления у 47 (6,2%) пациентов. Степень их выраженности в основном была незначительная либо умеренная, а очевидная или возможная связь с исследуемым препаратом была менее чем в 1/2 случаев.

Многие пациенты после окончания исследования продолжили наблюдаться не менее 3 мес (максимально – 5 лет). Применение α_1 -АБ у пациентов с хроническим простатитом в течение 6 мес привело к длительному безрецидивному течению заболевания, и данное состояние мы назвали постальфаблаторным эффектом.

В заключение хотелось бы резюмировать результаты нашего исследования, которое продемонстрировало, что применение α_1 -АБ, в частности препарата Омник Окас, в терапии хронического простатита и связанных с ним нарушений фертильности способствует уменьшению выраженности симптоматики заболевания, улучшению качества жизни, кровообращения в простате и фертильности. Включение в терапию хронического простатита α_1 -АБ позволяет сократить время лечения и курсовые дозы лекарственных веществ, в частности антибактериальных препаратов.

Список литературы

1. Лопаткин Н.А. *Современные принципы диагностики и лечения хронического простатита. Предисловие. Материалы пленума Правления Российского общества урологов. Саратов, 2004; с. 2.*
2. Щеплев П.А. *Простатит. М., 2004.*
3. Брагина Е.Е., Абдумаликов Р.А. *Руководство по сперматологии. М., 2002.*
4. Тиктинский О.Л., Михайличенко В.В. *Андрология. СПб: Медиа Пресс, 1999.*
5. Gubin DA, Dmochowski R, Kutteh WH. *Multivariate analysis of men from infertile couples with and without antisperm antibodies. Am J Reprod Immunol 1998; 39: 157–60.*
6. Chapple CR et al. *Tamsulosin Oral Controlled Absorption System (OCAS) in Patients with Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Hyperplasia (LUTS/BPH): Efficacy and Tolerability in a Placebo and Active Comparator Controlled Phase 3a Study. Eur Urol Suppl 2005; 4: 33–44.*

