

Артериальная гипертензия и доброкачественная гиперплазия предстательной железы: фокус на альфа-адреноблокаторы
Беловол А.Н., Лесовой В.Н., Князькова И.И.

Беловол А.Н., академик НАМН Украины, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета, Лесовой В.Н., чл-корр. НАМН Украины, профессор, заведующий кафедрой урологии Харьковского национального медицинского университета, Князькова И.И., профессор кафедры клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета

По мнению большинства экспертов (ВОЗ, 2006; ISSAM, 2004), приоритетными заболеваниями мужчин старше 50 лет являются: кардиоваскулярная патология, доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), эректильная дисфункция и депрессия. Эти заболевания, которые часто называют «болезнями стареющих мужчин» и распространенность, которых лавинообразно нарастает с увеличением возраста больных, настолько часто развиваются одновременно и имеют настолько близкие клинические и социальные последствия, что требуют применения единого мультидисциплинарного подхода при выборе стратегии и тактики лечения [1].

Артериальная гипертензия (АГ) является важнейшим фактором риска ряда сердечно-сосудистых заболеваний, приводящим к увеличению заболеваемости и смертности населения [2,3]. Учитывая современные тенденции старения населения, которые характеризуются удлинением продолжительности жизни и ростом в структуре населения доли лиц пожилого и старческого возраста, прогнозируется дальнейшее увеличение числа пациентов с сердечно-сосудистой патологией. В настоящее время в мире АГ страдает один миллиард человек. По мере старения населения и увеличения роли таких способствующих факторов, как ожирение, малоподвижный образ жизни и курение, к 2025 г. ожидается увеличение доли сердечно-сосудистых заболеваний в структуре смертности населения до 60% (до 1,56 млрд человек) [4,5]. АГ и/или регулярный прием гипотензивных препаратов отмечены у 50–80% пациентов геронтологического возраста, обращающихся за медицинской помощью. В этой связи формируется новое направление в кардиологии – АГ у пациентов пожилого возраста, так как рекомендации по вопросам диагностики, профилактики и лечения, используемые для пациентов молодого и среднего возраста, мало подходят для людей старших возрастных групп.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) - одно из наиболее частых заболеваний, встречающихся у мужчин начиная с 40–50 лет и старше. Продемонстрировано, что гистологические признаки ДГПЖ в возрастной группе 50-59 лет встречаются у 40% мужчин, в возрасте 60 лет и старше – более чем у 75%, а клинические проявления заболевания – у 20 % и более чем у 35% соответственно [6]. Таким образом, каждый третий мужчина старше 60 лет имеет симптомы ДГПЖ. В последние годы стало очевидным, что, несмотря на доброкачественную природу, гиперплазия предстательной железы - это прогрессирующее заболевание, причем прогрессирование проявляется в усилении расстройств мочеиспускания, ухудшении качества жизни, возрастании риска острой задержки мочи и необходимости хирургического вмешательства [7]. Важно подчеркнуть, что гиперплазия простаты является не только серьезной медицинской, но и большой социальной проблемой. Прогрессирующий характер течения, постепенное усугубление симптомов нижних мочевых путей приводят к частым осложнениям, а также, что наиболее важно, отрицательно сказываются на качестве жизни пациентов. В связи с этим особенно актуальными являются вопросы своевременного назначения адекватного лечения [8].

В наблюдениях Shah M. и соавт. [9] показано, что около 40% мужчин с ДГПЖ имеют сердечно-сосудистые заболевания и на них расходуется на 44% больше денежных средств, чем на лиц, не имеющих данное сочетание заболеваний. Продемонстрировано, что 75% мужчин с ДГПЖ и никтурией имеют больший уровень артериального давления (АД), особенно в ночные часы, по сравнению с пациентами с нормальными размерами предстательной железы [10]. В другом исследовании отмечено, что около 25% мужчин в возрасте старше 60 лет имеют АГ, ассоциированную с ДГПЖ [11]. В ретроспективном мультивариационном анализе, проведенном

Michel M. и соавт. [12], установлено, что АГ была непосредственно связана с симптомами нижних мочевых путей / ДГПЖ по шкале IPSS и обратно пропорциональна максимальной объемной скорости потока мочи (Q_{max}). В Японском перекрестном исследовании [13] с мультивариационным анализом показано, что мужчины, получающие терапию по поводу АГ или сахарного диабета типа 2, более достоверно сообщают о симптомах нижних мочевых путей.

В исследовании Кешокова Р.Х. [14] проведен анализ распространенности ДГПЖ на основании результатов патологоанатомических вскрытий в многопрофильном стационаре ($n=1521$, трехлетний период). Констатирована высокая распространенность ДГПЖ у пациентов с соматической патологией, которая составляет 64,1%. Выявлено, что чаще ДГПЖ выявляется у пациентов с кардиоваскулярной патологией. Ретроспективный анализ историй болезни пациентов, умерших от кардиоваскулярной патологии продемонстрировал, что при наличии ДГПЖ у пациентов отмечается достоверно больший уровень АД (среднее значение САД составляет $163,7 \pm 9,4$ мм.рт.ст., против $152,3 \pm 11,2$ у пациентов без ДГПЖ ($p < 0,05$), уровень ДАД $97,6 \pm 5,8$ мм.рт.ст. против $87,8 \pm 6,3$ мм.рт.ст. ($p < 0,05$), соответственно); были выше значения общего холестерина, $7,6 \pm 1,4$ ммоль/л против $6,4 \pm 1,2$ ммоль/л ($p < 0,05$), $3,4 \pm 0,7$ ммоль/л против $2,7 \pm 0,6$ ммоль/л ($p < 0,05$), соответственно [14]. При этом фармакотерапия АГ у пациентов, умерших от кардиоваскулярных заболеваний, по структуре назначаемых препаратов, принципиально не отличалась у пациентов с ДГПЖ и без таковой, однако, у больных, которых обнаружены морфологические признаки ДГПЖ, чаще требовалась комбинированная терапия для коррекции повышенного АД, а в 49,1% случаев назначалась комбинация трех препаратов. Кроме того, практически 70% больных с кардиоваскулярными заболеваниями отмечают ночную поллакиурию, более 58% имеют клинически значимые симптомы ДГПЖ, требующие медикаментозной коррекции; у 43,3% пациентов обнаружена остаточная моча при ультразвуковом исследовании.

Несмотря на то, что АГ и ДГПЖ являются двумя различными патологическими процессами, высказывается предположение о том, что повышение активности симпатической нервной системы с возрастом может быть общим фактором в их патофизиологии [11]. Симпатическая нервная система играет важную роль в патогенезе, как АГ, так и ДГПЖ посредством α -адренергических волокон и рецепторов.

Ввиду увеличения количества пациентов с сопутствующей АГ и ДГПЖ, во всех случаях ДГПЖ следует контролировать АД и у всех больных с кардиоваскулярной патологией необходимо проводить скрининг клинических симптомов ДГПЖ. Удобным скрининговым инструментом может явиться анкета IPSS. И, конечно, назначение фармакологического средства, способного оказывать терапевтическое воздействие в отношении обоих заболеваний, предпочтительно с точки зрения фармакоэкономики, удобства и приверженности к лечению.

Роль вегетативной нервной системы в регуляции АД. Вегетативная нервная система регулирует кардиоваскулярный гомеостаз посредством АД, объема и хеморецепторных сигналов. Механизмы кратковременной регуляции АД реализуются с участием автономной нервной системы. При этом, если уровень АД отклоняется надолго, они также адаптируются и начинают регулировать АД на этом новом, измененном уровне. Механизмы кратковременной регуляции АД включают: артериальный барорецепторный рефлекс; хеморефлекс; реакция на ишемию ЦНС (Реакция Кушинга). Кроме того, состояние активности адренергической нервной системы, наряду с гормонами и другими факторами, модулируют долгосрочную регуляцию АД посредством эндогенных катехоламинов: норадреналина, адреналина и дофамина [15].

Долговременная регуляция АД осуществляется почечным механизмом. Так, активация почечных симпатических нервов сопровождается уменьшением экскреции натрия за счет увеличения канальцевой реабсорбции или уменьшения фильтрационной нагрузки натрия посредством активации α -адренергических рецепторов. Повышение активности почечных симпатических нервов также активирует ренин-ангиотензиновую систему и ведет к увеличению реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах [16]. Наиболее убедительным доказательством значения почечных нервов в патогенезе АГ являются результаты исследования [17], в котором применение радиочастотной абляции почечных симпатических нервов приводило к значительному снижению АД в случаях резистентной АГ.

Вегетативная нервная система и доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

Установлена положительная корреляция между гиперактивацией вегетативной нервной системы и шкалой симптомов и другими параметрами ДГПЖ, которая может способствовать клиническим проявлениям симптомов нижних мочевых путей у мужчин с ДГПЖ [18].

Предстательная железа - орган, образованный железистой и гладкомышечной тканью. Пучки гладкомышечных клеток образует мышечно-эластическую строму простаты и их контрактильные свойства аналогичны гладким мышцам в других участках тела человека. Активность тонуса гладкой мускулатуры простаты регулируется адренергической нервной системой [19].

Блокаторы α_1 -адренергических рецепторов при ДГПЖ

Пролиферация ткани предстательной железы с возрастом ведет к увеличению органа, что в значительном числе наблюдений приводит к инфравезикальной обструкции и проявляется клинической симптоматикой со стороны нижних мочевыводящих путей, нестабильностью детрузора, неполным опорожнением мочевого пузыря, инфекциями мочевыводящих путей и задержкой мочеиспускания [20, 21]. Инфравезикальная обструкция, вызываемая ДГПЖ, имеет два компонента - статический и динамический. Статический элемент является следствием анатомической обструкции, вызванной гиперплазированной тканью простаты, в то время как динамический соотносится с регуляцией гладкомышечного тонуса нейромедиаторами [22].

В исследовании McVary К. и соавт. [23] обследовали мужчин с симптомами нижних мочевых путей / ДГПЖ на фоне индуцированной повышенной автономной симпатической активности после tilt-table testing (тест наклоняемого стола). Они продемонстрировали, что маркеры автономной гиперактивности (повышение АД и частоты сердечных сокращений, а также повышение в сыворотке крови или моче уровня катехоламинов) положительно коррелировали с субъективными маркерами симптомов нижних мочевых путей (балл по шкале AUA, качество жизни и суммарный индекс ДГПЖ). Дополнительный мультивариационный анализ показал достоверную положительную корреляцию между плазменным уровнем норэпинефрина (маркер симпатической гиперактивности) и объемом транзиторной зоны предстательной железы [24]. Полученные результаты позволили сформулировать гипотезу, что повышенная автономная активность может воздействовать на α -адренорецепторы, что вызывает сокращение мышц во всех отделах мужского уrogenитального тракта, включая шейку мочевого пузыря, предстательную железу и уретру, таким образом способствуя появлению симптомов нижних мочевых путей даже при отсутствии роста простаты [23].

Итак, активация α_1 -адренергических рецепторов, ведущая к повышению тонуса гладких мышц сфинктера простаты и задней уретры и нарушению оттока мочи, является основным фактором в патогенезе появления клинических признаков ДГПЖ. Кроме того, α_1 -адренергические рецепторы опосредуют симптомы ДГПЖ посредством их активации в ЦНС и мочевом пузыре.

Классификация α -адренергических рецепторов

Адренорецепторы широко распространены в различных органах и тканях и выполняют различные функции. Выделяют два типа α -адренорецепторов (α_1 и α_2), каждый в свою очередь имеет по три подтипа, которые различаются по локализации в организме, внутриклеточной организации, специфическим функциям (табл.1). По отношению к центральной нервной системе выделяют центральные (в основном α_2 -адренорецепторы) и периферические α -адренорецепторы.

Таблица 1. Локализация и функции α_1 -адренергических рецепторов [25]

Клетки, ткань или орган	Тип рецептора	Функция
Постсинаптические α-адренорецепторы		
Гладкая мускулатура сосудов	α_1	Суживание сосудов
	α_2 -постсинаптический	Суживание сосудов
Гладкая мускулатура уrogenитального тракта	$\alpha_{1A}, \alpha_{1B}, \alpha_{1D}^1$	Сокращение
Сердце	α_1	Инотропный эффект
Печень	α_1	Гликогенолиз
Жировая ткань	α_1	Гликонеогенез
	α_2 -постсинаптический	Ингибирование липолиза

ЦНС	α_1	Стимуляция
	α_2 -постсинаптический	Снижение АД
Эндокринные железы	α_1	Стимуляция секреции
β -клетки поджелудочной железы	α_2 -постсинаптический	Подавление секреции инсулина
Энтероциты кишечника	α_1	Стимуляция транспорта жидкости и электролитов
	α_2 -постсинаптический	
Тромбоциты	α_2 -постсинаптический	Агрегация
Пресинаптические α-адренорецепторы		
Норадренергические нейроны	α_2	Подавление высвобождения норадреналина
Холинергические нейроны	α_2	Подавление высвобождения ацетилхолина
Серотонинергические нейроны	α_2	Подавление высвобождения серотонина

Примечания: 1- уроселективные рецепторы.

α_1 -адренорецепторы локализуются в основном на постсинаптических мембранах и реагируют на действие нейромедиаторов, Установлено несколько подтипов α_1 - адренорецепторов, которые выделяют в три группы: α_{1A} , α_{1B} и α_{1D} .

Экспрессия α_{1A} -адренорецепторов определяется преимущественно в гладкомышечных клетках стромы предстательной железы. α_{1B} -адренорецепторы в основном расположены в гладкомышечных клетках артерий и вен, включая микрососуды предстательной железы.

Подтип α_{1A} -адренорецепторов локализуется преимущественно в области шейки мочевого пузыря, простатического отдела уретры, капсуле и строме предстательной железы, соответственно, препараты, обладающие избирательным воздействием на α_1 А-адренорецепторы вызывают меньше нежелательных побочных эффектов со стороны других органов и систем. Неселективные α_1 -блокаторы в значительно большей степени оказывают системное воздействие и вызывают больше побочных эффектов, особенно в отношении сердечно-сосудистой системы.

α_{1D} -адренорецепторы в основном расположены в теле мочевого пузыря, а также в спинном мозге, где они играют определенную роль в симпатической модуляции парасимпатической активности. Недавно проведенные исследования свидетельствуют о роли α_{1D} -адренорецепторов в функции мочевого пузыря во время фазы накопления, а также в сократимости детрузора [26].

Для проведения более эффективной терапии ДГПЖ важно знание локализации и функции подтипа α_1 -адренорецепторов. Блокада α_{1A} -адренорецепторов приводит к снижению тонуса гладкой мускулатуры предстательной железы, шейки мочевого пузыря и простатической части уретры и улучшению оттока мочи, а также и уменьшает как обструктивные симптомы, так и ирритативные симптомы, обусловленные повышенным тонусом гладкой мускулатуры и детрузорной гиперактивностью при ДГПЖ. Существуют данные о том, что α_{1B} -адренорецепторы, расположенные в кровеносных сосудах, вызывают сокращение гладкомышечной ткани и участвуют в регуляции АД. Блокада α_{1B} -адренорецепторов приводит к артериальной и венозной дилатации вследствие релаксации гладкой мускулатуры стенки сосудов. В ряде случаев это может приводить к головокружению и гипотонии вследствие уменьшения общего периферического сосудистого сопротивления.

Стимуляция α_{1D} -адренорецепторов в мочевом пузыре приводит к повышению сократимости детрузора, а блокада этого рецептора ингибирует сокращение мышечных элементов детрузора, что сопровождается уменьшением его чувствительности и снижением выраженности симптомов фазы накопления (ирритативных). Таким образом, одновременная блокада α_{1A} - и α_{1D} -адренорецепторов является предпочтительным вариантом терапии ДГПЖ, поскольку при этом снижается активность тонуса гладкой мускулатуры простаты, наряду с уменьшается нестабильность детрузора при отсутствии побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, характерных для блокады α_{1B} - адренорецепторов.

Механизм действия α_1 -адреноблокаторов при ДГПЖ основан на блокаде передачи нервных импульсов в симпатической нервной системе, расслаблении гладкой мускулатуры нижних мочевых путей, что в свою очередь вызывает снижение внутриуретрального сопротивления и улучшение кровоснабжения органов малого таза. Описанные миогенный и сосудистый механизмы являются следствием воздействия препаратов на α_{1A} - и α_{1B} -подтипы адренорецепторов [27].

Улучшение кровоснабжения органов малого таза является основой еще одного механизма действия α_1 -адреноблокаторов – метаболического [19]. Этот процесс протекает на клеточном уровне и затрагивает в первую очередь работу митохондриального аппарата и механизма клеточного дыхания. Воздействием на расположенные в нижних отделах спинного мозга α_{1D} -адренорецепторы объясняют влияние α_1 -адреноблокаторов на процесс нормализации неврологической составляющей регуляции акта мочеиспускания [8].

Классификация α -адреноблокаторов

Первое поколение α -адреноблокаторов.

Феноксифензамин - неселективный блокатор α_1 - и α_2 -адренорецепторов - был препаратом первого поколения α -адреноблокаторов, который применялся для уменьшения симптомов ДГПЖ. Неселективные блокаторы α_1/α_2 -адренорецепторов в настоящее время не применяются в связи со выраженными побочными эффектами такими как, обмороки, ортостатическая гипотензия, рефлекторная тахикардия, аритмии сердца и ретроградная эякуляция, в основном вследствие блокады α_2 -адренорецепторов [26].

Второе поколение блокаторов α -адренергических рецепторов. Постсинаптические селективные антагонисты α -адренорецепторов снижают АД посредством уменьшения общего периферического сосудистого сопротивления, и являются эффективными антигипертензивными средствами, используемыми в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами. Второе поколение α -адреноблокаторов (празозин, доксазозин, terazозин и алфузозин) были разработаны с целью уменьшения побочных эффектов лечения. Они специфичны в отношении α_1 -адренергических рецепторов и уменьшают активность α_2 -адренорецепторов, и, таким образом, улучшают симптомы нижних мочевых путей с меньшим числом побочных эффектов, связанных с вазодилатацией, в отличие от их предшественников.

Празозин был первым α -адреноблокатором второго поколения. Его гипотензивное действие обусловлено расширением периферических артериол вследствие постсинаптической блокады α -адренорецепторов. В то же время, препарат не блокирует пресинаптические α -адренорецепторы, модулирующие высвобождение нейромедиатора, что позволяет избежать негативных последствий в связи с рефлекторной активацией симпатической нервной системы [19]. В исследованиях по изучению эффективности препарата в сравнении с плацебо было показано достоверное уменьшение выраженности симптомов обструкции и повышение скорости выделения мочи. В то же время установлено большое количество побочных эффектов, таких как постуральная гипотензия, связанная с эффектом «первой дозы», головокружение, тошнота, повышенная утомляемость, а в последующих исследованиях – его способность ухудшать течение ИБС. Кроме того, этот препарат имеет короткий (около 3 ч.) период полувыведения, что заставляет его принимать 2-3 раза в сутки. Поэтому в настоящее время, с появлением более селективных препаратов длительного действия празозин применяется редко.

Доксазозин является блокатором α_1 -адренорецепторов с высокой биодоступностью (в пределах 65%) и длительным периодом полувыведения (19-22 ч), что обеспечивает пролонгированную фармакологическую активность после однократного приема препарата внутрь. Концентрация препарата после приема внутрь достигает максимума через 2-3 ч. Селективность доксазозина в отношении α_1 -адренорецепторов более чем в 2 раза выше, чем у празозина, что определяет его большую эффективность и безопасность.

Доксазозин эффективен в отношении клинической симптоматики со стороны нижних мочевыводящих путей вследствие снижения тонуса гладкомышечных клеток капсулы и стромы предстательной железы, а также шейки мочевого пузыря [28]. Доксазозин за счет блокады постсинаптических рецепторов снижает общее периферическое сосудистое сопротивление, в большей степени при измененном сосудистом тоне, поэтому, вероятно, не снижает АД у нормотоников.

В ряде клинических исследований [29] с использованием доксазозина продемонстрировано существенное изменение систолического АД, причем снижение АД было ожидаемым в данной группе пациентов. Доксазозин также благоприятно влияет на такие метаболические показатели, как уровень глюкозы и холестерина, что имеет особое значение у пациентов с факторами сердечно-сосудистого риска.

Теразозин является селективным антагонистом α_1 -адренорецепторов с относительно длительным периодом полувыведения, что позволяет назначать препарат однократно в день. В исследовании [30] изучена динамика АД у пациентов с нормальным уровнем АД и с АГ в исходных условиях. Отмечено, что у нормотоников наблюдалось небольшое клинически незначимое снижение АД. У больных АГ, не получавших ранее медикаментозную терапию, выявлено большее и клинически значимое снижение АД. У мужчин с медикаментозно контролируемой АГ, не зарегистрировано клинически значимого изменения АД при приеме теразозина, в то же время как у больных с недостаточным контролем АД на фоне антигипертензивной терапии, теразозин вызывал существенное снижение АД. Следовательно, преимуществом теразозина является возможность его применения при коморбидности ДГПЖ и АГ.

Альфузозин еще один антагонист α_1 -адренорецепторов второго поколения с коротким периодом полувыведения, для которого установлена высокая эффективность и безопасность у пациентов с ДГПЖ. Терапевтические свойства альфузозина подобны другим антагонистам α_1 -адренорецепторов второго поколения, наряду с меньшей частотой побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы и влиянием на АД в сравнении с другими препаратами этой группы, что, таким образом, позволяет отнести его к уроселективным препаратам [29]. Альфузозин необходимо принимать 2-3 раза в день, а лекарственное средство с замедленным высвобождением назначается однократно в день.

Третье поколение блокаторов α -адренорецепторов: тамсулозин и силодозин. Это более селективные α -адреноблокаторы, оказывающие преимущественное влияние на α_1 -адренорецепторы простаты, избирательно действующие на гладкомышечные клетки предстательной железы, наряду с меньшим количеством побочных эффектов, связанных с другими α -адренорецепторами.

Тамсулозин широко применяется в клинической практике у пациентов с ДГПЖ и проявляет некоторую степень специфичности к α_{1A} -адренорецепторам. Клинические данные свидетельствуют о том, что препарат обеспечивает относительно быстрое улучшение симптомов и максимальной объемной скорости потока мочи (Q_{max}) [31]. В многоцентровом клиническом исследовании [32] показано, что средние изменения систолического и диастолического АД у пациентов, получавших плацебо, и принимавших тамсулозин достоверно не различались и у лиц с АГ, и пациентов с нормальным уровнем АД. Тамсулозин не влияет уровень АД у мужчин с АГ; лекарственных взаимодействий препарата с антигипертензивными средствами не отмечено [32].

Силодозин обладает с высокой селективностью к α_{1A} -адренорецепторам (которые преобладают в области шейки мочевого пузыря, простатического отдела уретры, капсуле и строме предстательной железы) относительно α_{1B} -адренорецепторов. В клинических исследованиях [33] силодозин показал улучшение показателей по шкале IPSS по сравнению с плацебо в отношении симптомов накопления и симптомов опорожнения. Установлено, что силодозин начинает действовать быстро. Статистически значимое улучшение максимальной объемной скорости потока мочи (Q_{max}) наблюдается уже через 2-6 час от начала терапии силодозином по сравнению с плацебо ($p < 0,005$). При применении силодозина отмечалось статистически большее, по сравнению с плацебо, снижение общего показателя по IPSS уже через 3-4 дня после начала лечения ($p < 0,0001$). Эффект сохранялся на протяжении 12-недельного курса лечения. Риск возникновения нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне приема силодозина минимален, что обусловлено его высокой уроселективностью. Одновременное применение силодозина и антигипертензивных препаратов не увеличивает риск развития ортостатической гипотензии. Также была показана безопасность и хорошая переносимость силодозина в течение длительного применения.

Нафтопидил обладает аффинностью к α_{1D} –подтипу, наряду с высокой аффинностью к α_{1A} - адренорецепторам. В исследованиях показана эффективность нафтопидила у мужчин с накопительными симптомами. Shigemura K. и соавт. [34] провели ретроспективный анализ историй болезни 77 пациентов с симптомами нижних мочевых путей, из которых 41 получали нафтопидил по 75 мг и 36 пациентов - тамсулозина гидрохлорид по 0,2 мг в течение 4 недель показал. Критерием эффективности проводимой терапии служило улучшение балла по международной шкале симптомов простаты и домену качества жизни (IPSS). Установлено, что нафтопидил достоверно улучшал симптомы по всем 11 категориям (общий балл по шкале IPSS, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, симптомы миктурической фазы (прерывистость струи, слабую струю мочи и натуживание при мочеиспускании), симптомы накопительной фазы (учащенное мочеиспускание в дневное время, urgency и ноктурию), балл по домену качества жизни. При этом тамсулозин в дозе 0,2 мг достоверно улучшал балл по 10 из 11 анализируемых категорий, за исключением натуживания при мочеиспускании. При сравнении двух препаратов отмечалась тенденция к более высокой эффективности нафтопидила по сравнению с тамсулозином гидрохлорида. Однако эффективность препарата при долговременном лечении еще предстоит установить (табл.2).

Таблица 2. Блокаторы α_1 -адренергических рецепторов [35]

Препарат	Доза>	Селективность рецепторов
Неселективные		
Празозин	2-20 мг	$\alpha_{1A} = \alpha_{1B} = \alpha_{1D}$
Доксазозин	1-8 мг	$\alpha_{1A} = \alpha_{1B} = \alpha_{1D}$
Теразозин	1-20 мг	$\alpha_{1B} = \alpha_{1D} > \alpha_{1A}$
Альфузозин	10 мг	$\alpha_{1A} = \alpha_{1B} = \alpha_{1D}$
Селективные		
Тамсулозин	0,4-0,8 мг	$\alpha_{1A} = \alpha_{1D} > \alpha_{1B}$
Силодозин	8 мг	$\alpha_{1A} > \alpha_{1D} \gg \alpha_{1B}$

Согласно рекомендациям Европейской Ассоциации Урологов α_1 -адреноблокаторы являются препаратами выбора (уровень доказательности - 1a, степень рекомендации - A) для лечения пациентов с симптомами нарушения функции нижних мочевых путей, вызванных ДГПЖ [36]. В настоящее время широко применяются 5 типов α_1 -адреноблокаторов: альфузозин, доксазозин, силодозин, тамсулозин и теразозин (табл. 3).

Таблица 3. Основные фармакокинетические характеристики и стандартные дозы α_1 -адреноблокаторов, зарегистрированных в Европе для терапии симптомов со стороны нижних мочевыводящих путей [36]

Препарат	t_{max} , ч	$T_{1/2}$, ч	Рекомендуемая суточная доза
Альфузозин НВ	1,5	4 – 6	$3 \times 2,5$ мг
Альфузозин ЗВ	3	8	2×5 мг
Альфузозин XL	9	11	1×10 мг
Доксазозин НВ	2 - 3	20	$1 \times 2 - 8$ мг
Доксазозин GITS	8 - 12	20	$1 \times 4 - 8$ мг
Силодозин	2,5	11 - 18	$1 \times 4 - 8$ мг
Тамсулозин МВ	6	10 - 13	$1 \times 0,4$ мг
Тамсулозин OCAS	4 - 6	14 - 15	$1 \times 0,4$ мг
Теразозин	1 - 2	8 - 14	$1 \times 5-10$ мг

Примечания: t_{max} - время достижения максимальной концентрации в крови; $T_{1/2}$ - период полувыведения

Переносимость и безопасность α_1 -адреноблокаторов

Следует отметить, что альфузозин, доксазозин и теразозин похожи с точки зрения молекулярной структуры и отсутствия селективности в отношении подтипа α_1 -адренорецепторов, однако профиль побочных эффектов альфузозина больше похож на тамсулозина, чем на доксазозин и теразозин. Механизмы, лежащие в основе таких различий переносимости окончательно не изучены, но предполагается среди них лучшее распределение в тканях нижних мочевыводящих путей у

альфузолина и тамсулозина. Другие факторы, такие как подтип селективности и фармакокинетический профиль определенных веществ, также могут оказывать влияние на профиль переносимости определенных препаратов.

Наиболее частыми нежелательными явлениями при терапии α_1 -адреноблокаторами являются астения, головокружение и (ортостатическая) гипотензия. В частности, пациенты с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или получающие вазоактивные препараты, могут быть склонны к вазодилатации, опосредованной α_1 -адреноблокаторами [37]. Напротив, частота гипотензии при применении α_{1A} -селективного блокатора силодозина сравнима с частотой при применении плацебо. Интраоперационный «синдром дряблой радужки» был открыт в 2005 г. в контексте хирургического лечения катаракты [38]; при применении тамсулозина его риск наиболее высок. По данным систематического обзора α_1 -адреноблокаторы не оказывают нежелательного влияния на либидо. Они оказывают небольшой положительный эффект в отношении эректильной функции, но иногда вызывают изменения эякуляции [39]. При применении силодозина частота нарушений эякуляции наиболее высока; однако считается, что эффективность терапии в отношении симптомов нижних мочевых путей увеличивается у пациентов с нарушенной эякуляцией [39].

Взаимодействие α_1 -адреноблокаторов с другими лекарственными средствами

Таблица 4. Лекарственные взаимодействия α_1 -адреноблокаторов [40]

Группа лекарственных средств	Влияние
Алкоголь	гипотензивный эффект усиливается
Анестетики местные	гипотензивный эффект усиливается
Антидепрессанты	гипотензивный эффект усиливается
Антипсихотические	гипотензивный эффект усиливается
Анксиолитики и снотворные	гипотензивный и седативный эффекты усиливаются
Глюкокортикоиды	ослабление гипотензивного эффекта
Дофаминергические	леводопа усиливает гипотензивный эффект
Диуретики, β -адреноблокаторы	гипотензивный эффект усиливается
Миорелаксанты	баклофен и тизанидин усиливают гипотензивный эффект
Нестероидные противовоспалительные препараты	ослабляют гипотензивный эффект

Основные исследования, посвященные изучению эффективности α_1 -адреноблокаторов у пациентов с АГ

Блокаторы α -адренергических рецепторов представляют собой довольно большую группу лекарственных препаратов, которые с 60-х годов используются при лечении различных форм АГ. Интерес к α -адреноблокаторам как антигипертензивным средствам заметно ослабел в 70-е и 80-е годы, когда для лечения АГ стали широко применяться антагонисты кальция и ингибиторы АПФ. В начале 90-х годов интерес к блокаторам α -адренорецепторов вновь усилился, поскольку было показано, что селективные блокаторы α -адренорецепторов длительного действия вполне сравнимы по антигипертензивной эффективности, переносимости и безопасности с тиазидными диуретиками, β -адреноблокаторами, антагонистами кальция и ингибиторами АПФ. Кроме того, α_1 -адреноблокаторы, как оказалось, обладают рядом ценных дополнительных свойств, благодаря которым они особенно полезны при лечении АГ у больных с ДГПЖ, атерогенной дислипидемией и сахарным диабетом.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании **ТОМНС** (Treatment of mild Hypertension Study) [41] сравнивали эффективность лечения больных мягкой АГ представителями 5 основных классов антигипертензивных препаратов: β -адреноблокатора ацебутолола, диуретика хлорталидона, α_1 -адреноблокатора доксазозина и ингибитора АПФ эналаприла с плацебо. В исследование вошло 902 больных в возрасте 45-69 лет (средний возраст 55 лет, 62% мужчины) с диастолической артериальной гипертензией I стадии без

сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. До испытания 39% больных не принимали гипотензивные препараты (среднее диастолическое АД от 90 до 99 мм рт. ст.), а 61% больных получали антигипертензивную терапию (среднее диастолическое АД от 85 до 99 мм рт. ст.). Больным назначали либо плацебо (n=235), либо один из 5 гипотензивных препаратов: ацебутолол по 400 мг/сут (n=132); амлодипин по 5 мг/сут (n=131); хлорталидон по 15 мг/сут (n=136); доксазозин по 2 мг/сут (n=134); или эналаприл по 5 мг/сут (n=135). Если диастолическое АД оставалось повышенным, дозу препарата сначала удваивали, а затем дополнительно назначали хлорталидон (или эналаприл, если больной уже получал хлорталидон). Длительность наблюдения составила 4 года. Продемонстрировано, что доксазозин не отличался по выраженности антигипертензивного эффекта от диуретика хлорталидона, β -адреноблокатора ацебутолола, антагониста кальция амлодипина и ингибитора АПФ эналаприла. При лечении доксазозином (2–4 мг/сут) средние значения АД достоверно снизились по сравнению с плацебо (на 13,4/11,2 мм рт. ст. против 8,6/8,8 мм рт. ст.; $p < 0,05$). Монотерапия доксазозином была эффективной на протяжении всех 4 лет наблюдения у 68% больных. У 22% других пациентов препарат был эффективным в комбинации с хлорталидоном и другими антигипертензивными препаратами.

Как и другие антигипертензивные препараты, доксазозин при длительной терапии снижает повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ. За 4 года наблюдения частота сердечно-сосудистых осложнений в группе больных, леченных доксазозином, была значительно ниже, чем в контрольной группе (11,9 % против 15,8 %). Кроме того, во всех группах отмечено снижение массы миокарда левого желудочка (наименьшее – в группе пациентов, принимавших хлорталидон), улучшение качества жизни (наибольшее при лечении ацебутололом и хлорталидоном). Авторы указали, что доксазозин выгодно отличается от других антигипертензивных препаратов благоприятным влиянием на углеводный и липидный обмен. В группе больных, получавших доксазозин, отмечено статистически достоверное повышение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности при одновременном снижении уровней общего холестерина, триглицеридов и холестерина липопротеидов низкой плотности в сыворотке крови. Следовательно, результаты лечения доксазозином не отличались от результатов лечения другими препаратами, а по влиянию на эрекцию в группе пациентов, получавших доксазозин, частота ее расстройств была наименьшей. Так, через 24 мес среди 505 мужчин, участвовавших в исследовании, только 1,3% мужчин из группы, получавшей доксазозин, имели трудности в поддержании эрекции, что было ниже, чем в группе плацебо (3,8%), ацебутолола (4,6%), эналаприла (6,1%), амлодипина (9,0%) и хлорталидона (14,1%) ($p = 0,02$ среди активно лечащихся групп; $p = 0,01$ среди всех групп).

Открытое, многоцентровое исследование **HALT** (Hypertension and Lipid Trial) [42] было посвящено изучению эффективности и безопасности доксазозина у пациентов с АГ. В исследование включено 842 пациента (507 мужчин и 335 женщин), в возрасте старше 35 лет (средний возраст 54,7 лет) с уровнем диастолического АД сидя 96–100 мм рт.ст. Период наблюдения составил 16 недель: 2 недели – без антигипертензивной терапии, 6 недель – подбор дозы, 8 недель – основной период. Начальная доза доксазозина составила 1 мг; при необходимости проводили титрование дозы каждую неделю до 7,8 мг/сут. Исследование закончили 650 пациентов. 103 (12,1%) выбыли по причине развития побочных эффектов и 98 (11,5%) по другим причинам. Максимальная доза доксазозина составляла 7,8 мг/сут. Продемонстрировано, что доксазозин значительно снижал среднее систолическое АД сидя и стоя на 15,2 и 16,1 мм рт.ст. и среднее диастолическое АД сидя и стоя на 12,5 и 12,7 мм рт.ст. соответственно ($p = 0,0001$ при сравнении с исходными значениями). Среднее систолическое АД и диастолическое АД сидя снизилось на 13,3 и 11,4 мм рт.ст. у мужчин и на 18,1 и 14,2 мм рт.ст. у женщин ($p = 0,0001$). Доксазозин был более эффективен у пациентов в возрасте 65 лет и старше: систолическое и диастолическое АД снизилось на 14,4 и 11,9 мм рт.ст. у пациентов менее 65 лет ($p = 0,0001$ при сравнении с исходными данными) и на 18,3 и 14,6 мм рт.ст. у пациентов старше 65 лет ($p = 0,0001$ при сравнении с исходными значениями). Не было различий в снижении АД при разделении больных по расовому признаку. Доксазозин не влиял на частоту сердечных сокращений. Терапия доксазозином привела к снижению общего холестерина на 8,3 мг/дл ($p < 0,001$ при сравнении с базальными значениями), холестерина липопротеидов низкой плотности в сыворотке крови на 6,9 мг/дл ($p < 0,001$ при сравнении с исходным),

триглицеридов на 8.9 мг/дл ($p < 0.05$ при сравнении с исходным), и повышению холестерина липопротеидов высокой плотности на 0.4 мг/дл ($p = ns$). Продемонстрировано значительное снижение 5-летнего риска развития коронарной болезни сердца. Отмечена хорошая переносимость препарата. Наблюдалось снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в течение 5 лет.

Исследование ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) [43]. Антигипертензивная часть исследования: рандомизированное, двойное слепое, целью которого было изучение частоты смертельной ИБС и нефатальных инфарктов миокарда у пациентов, леченных хлорталидоном, амлодипином, лизиноприлом или доксазозином. В исследование вошли 40000 больных АГ с высоким риском старше 55 лет, из которых 45% составили женщины и 55% лица негроидной расы. Схема исследования: хлорталидон в начальной дозе 12,5 мг, в последующем 12,5-25 мг, или амлодипин в начальной дозе 2,5 мг, в последующем 2,5-10 мг, или лизиноприл в начальной дозе 10 мг, затем 10-40 мг, или доксазозин 1 мг, затем 2-8 мг. После промежуточного анализа независимый комитет рекомендовал прекратить лечение доксазозином в связи с высокой частотой сердечно-сосудистых осложнений (в частности, хронической сердечной недостаточности) в группе доксазозина по сравнению с группой хлорталидона. Так, суммарная частота сердечно-сосудистых осложнений у больных, принимавших на протяжении примерно 3,3 года доксазозин, оказалась на 25% выше, частота развития сердечной недостаточности увеличилась почти вдвое, а инсульты наблюдались на 19% чаще, чем в группе больных, принимавших хлорталидон. На основании результатов исследования ALLHAT сделан вывод о том, что доксазозин не должен применяться в качестве препарата первого ряда для лечения АГ. Его можно использовать как второй или третий препарат в составе комбинированной антигипертензивной терапии.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании **HYCAT** (Hytrin Community Assessment Trial) [44], включавшем 2084 мужчин старше 55 лет с ДГПЖ, изучена клиническая эффективность и безопасность α_1 -адреноблокатора теразозина в сравнении с плацебо. Период наблюдения составил 1 год. Установлено существенное улучшение клинических показателей по шкале AUA-SS (American Urological Association Symptom Score, шкала от 0 до 35 баллов) по сравнению с исходными данными на 37,8% в группе пациентов, принимавших теразозин ($n = 976$), и на 18,4% в группе плацебо ($n = 973$) ($p < 0,001$). Лечение теразозином сопровождалось достоверным улучшением качества жизни пациентов (по данным анализа анкет). Максимальная объемная скорость потока мочи увеличилась с 9,6 мл/сек в исходных условиях на 2,2 мл/с в группе теразозина ($n = 137$) и 0,7 мл/с в группе плацебо ($n = 140$) ($p < 0,05$). В то же время лечение оказалось недостаточно эффективным у 11,2% пациентов в группе теразозина и 25,4% пациентов, получавших плацебо ($p < 0,001$). Отмена лекарственной терапии в связи с неблагоприятными событиями проведена у 19,7% пациентов, получавших теразозин, и 15,2% пациентов в группе плацебо ($p < 0,001$). Авторы заключили, что теразозин в дозе от 2 до 10 мг однократно в день является эффективным в улучшении клинических симптомов и параметров качества жизни у мужчин с умеренными и тяжелыми признаками ДГПЖ и сохраняется в течение 12 месяцев наблюдения.

Заключение.

Распространенность АГ и ДГПЖ увеличивается с возрастом и широко представлена среди мужчин среднего и пожилого возраста. Успехи в лечении АГ и предупреждении ее осложнений были достигнуты благодаря появлению в клинической практике разных классов антигипертензивных препаратов, что позволило существенно улучшить контроль АД. Результаты ALLHAT убедительно доказывают, что монотерапия α -адреноблокаторами не является оптимальной для АГ. В то же время селективные блокаторы α_1 -адренорецепторов по-прежнему являются антигипертензивными препаратами выбора в некоторых клинических ситуациях. Особо следует подчеркнуть то обстоятельство, что α -адреноблокаторы являются терапией первой линии для мужчин с симптомами нижних мочевых путей ввиду быстрого проявления эффекта, высокой эффективности, а также низкой частоты и степени тяжести нежелательных явлений. Применительно к пациентам с АГ и ДГПЖ сначала следует подобрать эффективный антигипертензивный препарат, а затем – высокоселективный α -адреноблокатор с минимальным воздействием на сердечно-сосудистую систему.

Литература

- 1 Burke AP., Farb A., Malcolm GT. et al. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary death who died suddenly. // *N Engl J Med*, 1997; 336: С. 1276-81.
- 2 Подзолков В.И., Брагина А.Е., Родионова Ю.Н., Панферова Е.К. Артериальная гипертензия у женщин. Есть ли основания для особой тактики лечения? // *Consilium Medicum*.- 2009.- Т.11(5).- С.49-54.
- 3 August P., Oparil S. Hypertension in Women // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.- 1999. – Vol. 84. – № 6. – P. 1862-1866.
- 4 Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217–23.
- 5 Whitworth JA. World Health Organization (WHO) / International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1983–92.
- 6 Joseph C., Presti Jr. Benign Prostatic Hyperplasia Incidence and Epidemiology, 2007.
- 7 Григорян В. А., Дымов А. М. Медикаментозная терапия больных гиперплазией простаты с использованием α 1-адреноблокаторов // *PMЖ*, 2007, № 29.
- 8 Лопаткин Н.А., Аляев Ю.Г., Коган М.И., Лоран О.Б., Мазо Е.Б., Степанов В.Н. Эффективность и безопасность применения доксазозина при лечении больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы // *Урология*, 2003, № 5.
- 9 Shah M1, Butler M, Bramley T, Curtice TG, Fine S Comparison of health care costs and comorbidities between men diagnosed with benign prostatic hyperplasia and cardiovascular disease (CVD) and men with CVD alone in a US commercial population // *Curr Med Res Opin*. 2007 Feb;23(2):417-26.
- 10 Jelle O. Barentsz, Jonathan Richenberg, Richard Clements, Peter Choyke, Sadhna Verma, Geert Villeirs, Olivier Rouviere, Vibeke Logager, Jurgen J. Fütterer. ESUR prostate MR guidelines 2012 // *Eur Radiol*. 2012 April; 22(4): 746–757.
- 11 Boyle P, Napalkov P. The epidemiology of benign prostatic hyperplasia and observations on concomitant hypertension. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 1995;168:7–12.
- 12 Michel MC, Heemann U, Schumacher H. Association of hypertension with symptoms of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2004; 172: 1390–3.
- 13 Tomita K, Mizoue T, Matsumoto T. Lower urinary tract symptoms in relation to lifestyle and medical conditions in Japanese workers. *Int J Urol* 2009; 16: 493–8 (discussion 498).
- 14 Кешоков Р.Х. Клиническая патология и особенности фармакотерапии кардиоваскулярных заболеваний при доброкачественной гиперплазии предстательной железы // *Автореф... канд. мед.н., Москва, 2008, 23 с.*
- 15 Петров И.Н., Румянцев А.С., Смирнов М.В. Фармакодинамика проксодолола при однократном и курсовом назначении больным стенокардией напряжения. *Эксперим. клин. фармакол*. 1994; 57 (3): 54–6.
- 16 Конради А.О. Симпатическая нервная система, ожирение и артериальная гипертензия. возможности терапии // *Ожирение и метаболизм*.- 2007.- №3
- 17 Sobotka P. A., Krum H. et al. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension // *N. Engl. J. Med*. - 2009. - Vol. 361. - P. 932-934.
- 18 McVary KT: Interrelation of erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms. *Drugs Today (Barc)* 2005;41:527-536.
- 19 Лесовой В.Н., Сипитый В.И., Хареба Г.Г., Цыганков А.В. Криовоздействие на переднюю долю аденогипофиза в лечении терминальных больных раком предстательной железы // *Урология*. - 2001. - №6.- С.21-24
- 20 Manzarbeitia F., Vela Navarrete R., Sarasa J. L. et al. BPH: Histological aspects of adenoma mononuclear cell infiltration. *Eur. Urol. Suppl*. 2006; 5 (2): 123.
- 21 Speakman M. J. Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Hyperplasia (LUTS/BPH): More than treating symptoms. *Eur. Urol. Suppl*. 2008; 7(11): 680-689.
- 22 Chappie Ch. R. The total approach in Lower Urinary Tract Symptoms/Benign Prostatic Hyperplasia (LUTS/BPH) management: Introduction and conclusions. *Eur. Urol. Suppl*. 2003; 2 (7): 1-5.

23 McVary KT, Rademaker A, Lloyd GL, Gann P. Autonomic nervous system overactivity in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005; 174 (4 Pt 1): 1327–433.

24 McVary K, Bautista OM, Kusek J. The association of lower urinary tract symptoms (LUTS) with sexual function in men participating in a clinical trial of medical therapy for benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2003; 169 (Suppl.): 322.

25 Клінічна фармакологія / За редакцією Бабака О.Я., Біловола О.М., Чекмана І.С. – Київ: Медицина. -2008. – 768

26 Auffenberg GB, Helfand BT, McVary KT. Established Medical Therapy for Benign Prostatic Hyperplasia. *Urol Clin N Am* 2009;36:443-459.

27 Лопаткин Н.А., Сивков А.В. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. М., 1999. С. 99–102.

28 Fulton B, Wagstaff AJ, Sorkin EM. Doxazosin. An update of its clinical pharmacology and therapeutic applications in hypertension and benign prostatic hyperplasia. *Drugs*. 1995;49:295–320.

29 Kirby RS: Terazosin in benign prostatic hyperplasia: effects on blood pressure in normotensive and hypertensive men. *Br J Urol* 1998;82:373-379.

30 Kirby RS: Doxazosin in benign prostatic hyperplasia: effects on blood pressure and urinary flow in normotensive and hypertensive men. *Urology* 1995;46:182-186.

31 Dunn CJ, Matheson A, Faulds DM. Tamsulosin: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the management of lower urinary tract symptoms. *Drugs Aging* 2002;19:135–61

32 Lepor H: Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. Tamsulosin Investigator Group. *Urology* 1998;51:892-900.

33 Chapple CR, Montorsi F, Tammela TL, Wirth M, Koldewijn E, Fernandez; Fernandez E. European Silodosin Study Group. Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: Results of an international, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled clinical trial performed in Europe. *Eur Urol*. 2011;59:342–52.

34 Shigemura K., Yamamichi F., Matsumoto M. et. al. Comparison of Naftopidil 75 mg with Tamsulosin Hydrochloride 0.2 mg in the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms with Benign Prostatic Hyperplasia // LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms Volume 4, Issue 3, pages 136–139, September 2012

35 Mathur RP, Nayak S., Sivaramkrishnan R., Jain V. Role of Alpha Blockers in Hypertension with Benign Prostatic Hyperplasia // Journal of the association of physicians of India.- 2014.- Vol.62., Suppl.- P.40-44.

36 Oelke M., Bachmann A., Descazeaud O. Et al. Guidelines on the Management of Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO) // European Association of Urology 2013

37 Barendrecht MM, Koopmans RP, de la Rosette JJ, et al. Treatment for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: the cardiovascular system. *BJU Int* 2005 Jun; 95 Suppl. 4:19-28

38 Chang DF, Campbell JR. Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. *J Cataract Refract Surg* 2005 Apr;31(4):664-73.

39 van Dijk MM, de la Rosette JJ, Michel MC. Effects of α 1-adrenoceptor antagonists on male sexual function. *Drugs* 2006;66(3):287-301.

40 Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Под общей редакцией А.Г.Гилмана, редакторы Дж.Хардман и Л.Лимберд. Пер. с англ.- М., Практика, 2006.- 1648 с.

41 Neaton J. D., Grimm J. R. H., Prlneas R. J. et al. Treatment of mild hypertension study. Final results. *J. A. M. A.* 1993; 1 (11): 713-724.

42 Levy D, Walmsley P, Levenstein M, for the Hypertension and Lipid Trial Study Group. Hypertension And Lipid Trial // *Am Heart J* 1996; 131: 966-973.

43 Allhat Collaborative Research Group: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: The

Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA. 2002;288:2981.

44 Roehrborn CG1, Oesterling JE, Auerbach S, Kaplan SA, Lloyd LK, Milam DE, Padley RJ. The Hytrin Community Assessment Trial study: a one-year study of terazosin versus placebo in the treatment of men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. HYCAT Investigator Group // Urology. 1996 Feb;47(2):159-68.

