

Л.М.ГОРИЛОВСКИЙ, д.м.н., профессор, Д.А.ЛАХНО, к.м.н., НИИ урологии, Москва

Современная медикаментозная терапия

ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРОСТАТЫ

Одним из наиболее распространенных урологических заболеваний мужчин пожилого возраста является доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГП). По эпидемиологическим данным, распространенность ДГП в большинстве стран достигает 20% у 50-летних мужчин, 50% — у 60-летних, 57% — у 70-летних и 80% — у 80-летних. Средняя обращаемость по поводу ДГП в России, по данным Н.А.Лопаткина и соавт., в 2000 г. составила 113—125 на 100 000 мужского населения. Вероятность подвергнуться оперативному лечению у мужчины в возрасте старше 60 лет с гиперплазией простаты и симптомами нижних мочевых путей (СНМП), согласно данным некоторых исследователей, достигает 39% [1].

Ключевые слова: мочевые пути, предстательная железа, гиперплазия, α -адреноблокаторы, ингибиторы 5 α -редуктазы

Таким образом, ДГП является одним из самых распространенных заболеваний, приводящих к оперативному вмешательству. Возрастающая продолжительность жизни ведет к увеличению числа мужчин, страдающих ДГП, а улучшение качества их жизни понижает толерантность к заболеванию, не позволяя продолжать активный образ жизни.

Демографические исследования Всемирной организации здравоохранения, свидетельствующие о значительном росте населения в возрасте старше 60

лет, подчеркивают социально-экономическую значимость и актуальность данной проблемы. Темпы роста данного заболевания существенно опережают рост населения планеты в целом. Следует отметить, что пожилое население обладает большим жизненным, производственным и интеллектуальным потенциалом, который должен в полной мере использоваться обществом.

Прогрессирование ДГП заключается в ухудшении клинических показателей, включая увеличение объема предстательной железы, утяжеление СНМП и снижение максимальной объемной скорости мочеиспускания (Q_{max}), повышение риска развития острой задержки мочеиспускания (ОЗМ) и возник-

новение необходимости в оперативном лечении ДГП, а также снижении качества жизни, связанном с ДГП [2].

В связи с тем, что учащенное мочеиспускание, являя струей мочи, странгурия, ночная поллакиурия, являющиеся основными симптомами ДГП, значительно ухудшают качество жизни, основная задача уролога заключается в своевременной диагностике этих заболеваний и проведении ранних лечебных мероприятий, направленных на повышение качества жизни (Гориловский Л.М., 2004).

Согласно современным представлениям диагностический комплекс при обследовании больного ДГП включает: сбор анамнеза, количественную оценку симптомов и «качества жизни» с помощью Международной шкалы оценки симптомов заболеваний простаты (IPSS); исследование уровня простатического специфического антигена (ПСА), мочевины и креатинина сыворотки крови; анализ мочи и секрета простаты; пальцевое ректальное исследование; трансабдоминальное ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря с определением количества мочи; трансректальную ультрасонографию, урофлоуметрию. В некоторых случаях необходимо выполнение уродинамических исследований.

Еще до недавнего времени уролог и пациент с диагнозом ДГП стояли перед выбором: либо проводить оперативное лечение, либо ждать и наблюдать. Под оперативным лечением подразумевались чреспузырная или позадилоная простатэктомия или трансуретральная резекция простаты с ее модификациями. В последнее время, наряду с увеличением частоты заболеваемости ДГП, значительно увеличилось количество методов лечения этих больных.

■ **Вероятность подвергнуться оперативному лечению у мужчины в возрасте старше 60 лет с гиперплазией простаты и симптомами нижних мочевых путей (СНМП), согласно данным некоторых исследователей, достигает 39%.**

Прежде всего, появились лекарственные препараты, с помощью которых можно добиться хорошего эффекта, особенно на начальных стадиях заболевания.

Успехи в познании патогенеза гиперплазии предстательной железы и создании медикаментозных препаратов с патогенетически направленным механизмом действия привели к тому, что лекарственная терапия определенных категорий больных стала по-настоящему эффективной. Современная фармакотерапия позволяет многим пациентам избежать нежелательного оперативного лечения и связанных с

ним грозных осложнений, таких как необратимое недержание мочи и потеря сексуальной функции с последующим нарушением качества жизни [3]. И хотя медикаментозное лечение не избавляет пациента от гиперплазии предстательной железы, оно дает возможность значительно уменьшить жалобы, улучшить нарушенное мочеиспускание и нормализовать качество жизни. Лекарственная терапия при симптомах нижних мочевых путей активно применяется в течение 15 лет при ДГП. В начале 1990-х годов появились селективные α -адреноблокаторы длительного действия — теразозин и доказозин, а несколькими годами позже на фармацевтическом рынке появились первые ингибиторы 5 α -редуктазы. Эти две группы препаратов стали основными для лечения ДГП, резко сократив количество трансуретральных резекций простаты. Например, в США число трансуретральных и открытых аденомэктомий уменьшилось с 250 000 в 1987 г. до 88 000 в 2000 г. [4].

При выборе метода лечения врач должен оценить данные инструментальных методов исследования и имеющиеся у пациента проблемы, отраженные в опроснике IPSS. В качестве элемента стандартного обследования подобных больных рекомендуется оценить субъективное восприятие тяжести симптомов ДГПЖ и эффективности его лечения. Это связано с тем, что наиболее частые симптомы нередко не являются наиболее беспокоящими больных [5].

Диагностическими критериями для назначения консервативной терапии при постановке диагноза ДГП служат: суммарный балл IPSS больше 7 и меньше 19; максимальная скорость потока мочи (Qmax) более 5 мл/с; объем остаточной мочи не более 150 мл; наличие противопоказаний к оперативному лечению в связи с сопутствующими заболеваниями; отказ пациента от операции. Согласно 4-й Международной консультации по ДГП (1997) абсолютными

показаниями к оперативному лечению являются: задержка мочи; рецидивирующая макрогематурия, обусловленная доброкачественным увеличением предстательной железы; большие дивертикулы мочевого пузыря; почечная недостаточность, камни

мочевого пузыря или рецидивирующие инфекции мочеполового тракта, обусловленные инфравезикальной обструкцией [6].

Группой выбора для симптоматического лечения обструктивных симптомов ДГП являются блокаторы α -адренергических рецепторов, воздействие которых направлено на

элементы автономной нервной системы, которые являются составляющими в динамическом компоненте инфравезикальной обструкции при ДГП. α -адреноблокаторы уменьшают симптоматику и улучшают уродинамические показатели, однако в настоящее время не продемонстрировано подобное их воздействие в отношении остановки прогрессии ДГП и уменьшения риска необходимости хирургического лечения ДГП.

Тамсулозин (омник (Astellas Pharma); тулозин (Egis)) — наиболее действенный α -адреноблокатор, использующийся для медикаментозного лечения ДГП. Его уникальные особенности применения (эффективность без побочных воздействий, отсутствие

необходимости в титровании дозы, отсутствие влияния на артериальное давление) могут быть обусловлены как относительно низкой терапевтической дозировкой в 0,4 мг при наибольшем α -блокирующем воздействии, так и селективностью к подтипу (α_{1A} -адренорецепторов). Тамсулозин избирательно и конкурентно блокирует постсинаптические α_{1A} -адренорецепторы, находящиеся в гладкой мускулатуре предстательной железы, шейки мочевого пузыря и простатической части уретры. Это приводит к снижению тонуса гладкой мускулатуры предстательной железы, шейки мочевого пузыря и простатической части уретры, улучшая отток мочи. Одновременно уменьшаются симптомы обструкции и раздражения, связанные с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Способность тамсулозина воздействовать на α_{1A} -адренорецепторы в 20 раз пре-

■ Учащенное мочеиспускание, вялая струя мочи, странгурия, ночная поллакиурия, являющиеся основными симптомами доброкачественной гиперплазии предстательной железы, значительно ухудшают качество жизни мужчин старше 60 лет.

■ Современная фармакотерапия позволяет многим пациентам избежать нежелательного оперативного лечения и связанных с ним грозных осложнений, таких как необратимое недержание мочи и потеря сексуальной функции с последующим нарушением качества жизни.

восходит его способность взаимодействовать с α_{1B} -адренорецепторами, расположенными в гладких мышцах сосудов. Благодаря высокой селективности препарат не вызывает какого-либо клинически значимого снижения системного АД как у пациентов с гипертензией, так и у пациентов с нормальным исходным АД. Биодоступность тамсулозина составляет около 90%, а стабильная концентрация в крови при ежедневном приеме достигается в среднем за 5 дней. Основным местом метаболизма тамсулозина является печень, а важную роль в этом процессе играют ферменты из группы цитохромов. Наиболее часто встречающимися побочными эффектами тамсулозина являются заложенность носа, головные боли и нарушение эякуляции. Большое клиническое значение имеют фармакологические характеристики тамсулозина. Отсутствие значимого действия на сердечно-сосудистую систему позволяет избежать титрования дозы тамсулозина.

Таким образом достаточно быстро достигается максимальный клинический эффект от его применения. Клиническая эффективность тамсулозина в стандартной дозе (0,4 мг 1 раз в сутки) была тщательно изучена в нескольких многоцентровых рандомизированных, плацебо-контролируемых, двойных слепых исследованиях, проведенных в Европе и Северной Америке, в которых приняли участие более 1300 пациентов. Эти исследования подтвердили долгосрочный характер эффективности и безопасности тамсулозина в качестве препарата для фармакотерапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы [7].

Омник окас представляет собой таблетку с контролируемым высвобождением на основе матрикса с использованием геля неионного типа, что обеспечивает длительное и медленное высвобождение тамсулозина и дает достаточную экспозицию со слабыми колебаниями в течение 24 ч. Благодаря этому обеспечивается круглосуточный эффективный контроль над симптомами нижних мочевых путей.

Данные нескольких международных исследований эффективности применения α -адреноблокаторов свидетельствуют, что многие пациенты, наряду с уменьшением выраженности СНМП, отмечают улучшение половой функции. Предполагают, что причиной подобного эффекта является поливалентный механизм действия α -адреноблокаторов, способст-

вующий улучшению кровообращения органов малого таза и общему повышению качества жизни больного [8].

Как было отмечено выше, при всех своих достоинствах α -адреноблокаторы не способны влиять на прогрессию заболевания. В случае высокого риска прогрессии заболевания (объем предстательной железы превышает 50–60 см³) рекомендовано вводить в терапию ингибиторы 5 α -редуктазы. Известно, что ингибиторы 5 α -редуктазы способны тормо-

зить прогрессирование заболевания в результате угнетения превращения тестостерона в дигидротестостерон, андроген, который считают основным фактором, влияющим на гиперпластический рост ткани предстательной железы. Ингибиторы 5 α -редуктазы не только тормозят дальнейший рост ДГП, но и уменьшают размеры простаты, если она увеличена [9, 10]. Из числа применяемых для консервативного лечения мужчин, страдаю-

щих ДГП, препаратов лишь ингибиторы 5 α -редуктазы способны влиять на патофизиологические механизмы, лежащие в основе заболевания. Существует две изоформы 5 α -редуктазы (тип 1 и тип 2). Сегодня в России доступны два препарата из группы ингибиторов 5 α -редуктазы, достоверно уменьшающих объем предстательной железы, — финастерид и дутастерид. Финастерид, который блокирует 5 α -редуктазу 2 типа, известен уже давно, и эффект от его назначения становится очевиден, в среднем, через полгода лечения. Дутастерид является в 45 раз более мощным ингибитором 5 α -Р 1 типа, чем финастерид, и в 2,5 раза более мощным ингибитором 5 α -Р 2 типа. Он обеспечивает более выраженную супрессию ДГТ в сыворотке ($\geq 93\%$ против 70%). Эти характеристики обуславливают более раннее наступление эффекта: уменьшение размера простаты и увеличение Q_{max}. В западных странах дутастерид под коммерческим названием аводарт был зарегистрирован и разрешен для клинического использования в 2002 г., в России — в 2005 г. Эффективность и безопасность дутастерида была оценена в обобщенном анализе, включавшем 3 плацебо-контролируемых, двухлетних, дважды слепых исследования. Уже через 2 недели после начала лечения дутастеридом происходило снижение уровня дигидротестостерона в сыворотке более чем на 90%, причем это снижение сохранялось до конца исследования. За 2 года объем простаты снизился на 25,7%. Кроме этого, на

■ Группой выбора для симптоматического лечения обструктивных симптомов доброкачественной гиперплазии предстательной железы являются блокаторы α -адренергических рецепторов, воздействие которых направлено на элементы автономной нервной системы, которые являются составляющими в динамическом компоненте инфравезикальной обструкции при данном заболевании.

фоне лечения дутастеридом отмечено стойкое снижение выраженности симптомов заболевания, увеличение Qmax и снижение риска развития ОЗМ на 57% и возникновение необходимости в оперативном лечении на 48% [11]. Для взрослых мужчин, включая пациентов пожилого возраста, рекомендуемая доза при приеме внутрь составляет 500 мкг (1 капсула) 1 раз в сутки. Наиболее значимыми побочными эффектами при монотерапии дутастеридом являются: импотенция, изменение (снижение) либидо, нарушение эякуляции, гинекомастия. Анализ данных, полученных в ходе упомянутых выше плацебо-контролируемых исследований, показал, что имевшие место нежелательные явления, как правило, были слабой или умеренной степени выраженности и чаще всего относились к расстройствам сексуальной функции. При этом как в группе приема аводарта, так и в плацебо-группе у подавляющего большинства пациентов (соответственно, у 89 и 94%) расстройств сексуальной функции не было. Следует отметить, что по частоте регистрируемых нежелательных явлений, связанных с приемом препаратов, статистически достоверные отличия между группами дутастерида и плацебо, как правило, наблюдались только в течение первых 6 месяцев терапии. В ходе дальнейшего лечения отличия между группами по наиболее частым нежелательным явлениям исчезали.

Различные фармакологические характеристики и механизм действия $\alpha 1$ -адреноблокаторов и ингибиторов 5α -редуктазы служат основой для разработки и применения рациональной комбинированной терапии. Комбинация аводарта (дутастерида) и тамсулозина изучалась в ходе 4-летнего мультицен-

трового рандомизированного исследования «слепым» методом «CombAT». В исследовании принимали участие параллельные группы из 4844 мужчин (средний возраст 50 лет) с клиническим диагнозом ДГП. Показатель по международной шкале проявлений заболеваний простаты составил более 12, объем простаты — более 30 см³, уровень ПСА — 1,5–10 мг/мл, максимальная скорость мочеиспускания (Qmax) — более 5–15 мл/с, минимальный объем выделенной мочи — 125 мл. Ежедневно перорально они принимали тамсулозин 0,4 г; дутастерид 0,5 мг или их совместную комбинацию. Первичной конечной точкой наблюдения в течение 4-х лет было возникновение острой задержки мочи или оперативное вмешательство по поводу доброкачественной гиперплазии простаты. Вторичными конечными точками исследования стал анализ клинической прогрессии ДГП, симптоматики, Qmax, объема простаты, безопасности и переносимости. Результаты комбинированной терапии намного превосходили монотерапию тамсулозином, но не монотерапию дутастеридом. Комбинированная терапия показала не только снижение относительного риска острой задержки мочи или оперативного вмешательства по поводу ДГП, но и значительно лучшие результаты относительно обеих монотерапий в сокращении риска клинической прогрессии ДГП. Данные, полученные в ходе 4-летнего исследования CombAT, говорят в поддержку использования комбинированной терапии тамсулозином и дутастеридом у мужчин с умеренными или выраженными СНМП, развившимися в связи с ДГП [12].



ЛИТЕРАТУРА

- Arrighi H.M., Metter E.J., Guess H.A., Fozard J.L. Natural history of benign prostatic hyperplasia and risk of prostatectomy. The Baltimore Longitudinal Study of Aging. // Urology 1991; 38 (Suppl. 1): 4–8.
- Emberton M., Andriole G.L., de la Rosette J., et al. BPH. A progressive disease of the ageing male. // Urology 2003; 61: 267–73.
- Chapple C.R. Medical therapy and quality of life. // Eur Urol 1998; 34(suppl 2): 10–17.
- EAU Recommendations on Benign Prostatic Hyperplasia. Update March 2004. (Eds.J. de la Rosette, et al.).
- Eckhardt MD., van Venrooij G.E., van Melick H.H., Boon TA. Prevalence and bothersomeness of lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia and their impact on well-being. // J Urol 2001; 166: 563–8.
- Proceedings of the 4th International Consultation on BPH. Plymouth, Plymbridge Distributors Ltd, 1998, pp. 669–684.
- Djavan B., Marberger M. A meta-analysis on the efficacy and tolerability of $\alpha 1$ -adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. // Eur Urol 1999; 36: 1–13.
- Kumar R., Nehra A., Jacobson D.J., McGree M.E., Gades N.M., Lieber M.M., Jacobsen S.J., St. Sauver J.L. Alpha-blocker use is associated with decreased risk of sexual dysfunction. // J Urol 2009 Jul; 74(1): 82–7.
- McConnell J.D., Bruskewitz R., Walsh P.C., et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. // N Engl J Med 1998; 338: 557–63.
- Roehrborn C.G., Boyle P., Nickel J.C., Hoefner K., Andriole G. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5α -reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. // Urology 2002; 60: 434–41.
- Debruyne F., Barkin J., van Erps P., et al. ARIA3001, ARIA3002, ARIB3001 study investigators. Efficacy and safety of long term treatment with the dual 5α -reductase inhibitor dutasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. // Eur Urol. 2004; 46: 488–494.
- Roehrborn C.G., Siami P., Barkin J., Damiao R., Major-Walker K., Nandy I., Morrill B.B., Gagnier R.P., Montorsi F., Comb A.T. Study Group. The effects of combination therapy with dutasteride and tamulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. // Eur Urol (European urology) 2010 Jan; 57(1): 123–31.