

Л.М.ГОРИЛОВСКИЙ, д.м.н., профессор, К.М.МИРЗОЕВ, РМАПО, ГКБ №60, Москва

Комбинированная терапия

ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) — распространенный морфологический диагноз, который устанавливается у 90% мужчин старше 80 лет, т.е. распространенность данного заболевания увеличивается с возрастом.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, простата, мочеиспускание, дутастерид, тамсулозин, финастерид

Симптомы нижних мочевых путей (СНМП) являются основным клиническим проявлением ДГПЖ и значительно ухудшают качество жизни пациентов. В ряде исследований показано, что тяжелые СНМП беспокоят пациентов сильнее, чем такие серьезные заболевания, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, стенокардия напряжения и др.

Лечение ДГПЖ можно разделить на три основных направления: динамическое наблюдение, медикаментозная терапия, оперативное вмешательство. В связи с тем, что данному недугу подвержены мужчины пожилого возраста, часто имеющие тяжелые сопутствующие заболевания, необходимо назначать им эффективное и безопасное лечение, не только облегчающее симптомы, но и улучшающее качество жизни.

В настоящее время обязательными диагностическими методами являются:

- подробный анамнез;
- количественная оценка симптомов и «качества жизни» с помощью Международной шкалы оценки симптомов заболеваний простаты (IPSS);
- исследование уровня простатического специфического антигена (ПСА) и креатинина сыворотки крови;
- анализ мочи и секрета простаты;
- пальцевое ректальное исследование (ПРИ);
- методы, направленные на выяснение возможности внутрипузырного роста (трансабдоминальная и трансректальная ультрасонография предстательной железы);
- ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря;
- урофлоуметрия; ультразвуковое определение количества остаточной мочи.

Некоторым больным дополнительно необходимо назначение экскреторной урографии, цистографии, уретроцистоскопии, уродинамического исследования «давление — поток». Исходя из того, что выбор метода диагностики позволяет найти адекватный метод лечения, рассмотрим их более подробно.

Дифференциальную диагностику ДГПЖ необходимо проводить с заболеваниями, имеющими сходную клиническую симптоматику: стриктурой уретры, склерозом предстательной железы, раком предстательной железы, циститом, раком мочевого пузыря, камнями мочевого пузыря, нестабильностью детрузора. Клинический диагноз ДГПЖ может быть установлен при наличии хотя бы двух из нижеперечисленных признаков: умеренных или выраженных СНМП по результатам вопросников (IPSS≥8); увеличении объема предстательной железы ($V>30$ мл); снижении максимальной скорости потока мочи ($Q_{\max}<15$ мл/сек).

Значительная часть симптомов ДГПЖ может быть связана с зависимым от массы тела повышением резистентности уретры, ведущим к ИВО, а также с возрастной дисфункцией мочевого пузыря.

У мужчин с объемом простаты более 50 мл в 5 раз больше риск развития умеренных или выраженных СНМП и в 3 раза выше вероятность наличия выраженной ИВО, проявляющейся снижением $Q_{\max}<10$ мл/сек. Эти факты свидетельствуют о тесной связи между СНМП, ИВО и объемом простаты.

Нормальная ткань простаты состоит из стромы (гладкомышечная и соединительная ткань) и эпителия (железистый компонент), соотношение которых в норме составляет 2:1. У мужчин с ДГПЖ это соотношение нарушается за счет увеличения доли стромального компонента и составляет 5:1. Стромальная пролиферация гладкой мускулатуры предстательной железы является причиной возникновения так называемого динамического компонента ИВО (сокращение гладкой мускулатуры шейки мочевого пузыря и простаты) у больных ДГПЖ. Таким образом, увеличение простаты в размерах, приводящее к возникновению механического компонента ИВО, не является единственной причиной повышения внутриуретрального сопротивления у больных ДГПЖ.

Единственным эффективным методом борьбы с нарушениями мочеиспускания, обусловленными ДГПЖ, долгое время было хирургическое лечение, а трансуретральная резекция простаты стала «золотым стандартом» лечения этого заболевания. Интерес урологов к вопросам медикаментозной терапии расстройств мочеиспускания резко возрос в начале 1990-х гг., и с тех пор популярность этого подхода неуклонно растет. Клинические исследования показали, что терапия ингибиторами 5- α -редуктазы (5-AP) и α -1-адреноблокаторами способ-

■ Тяжелые СНМП беспокоят пациентов сильнее, чем такие серьезные заболевания, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, стенокардия напряжения.

на существенно снизить выраженность СНМП, обусловленных ДГПЖ, и увеличить скорость потока мочи. α -адреноблокаторы уменьшают тонус гладкой мускулатуры шейки мочевого пузыря, простаты и заднего отдела уретры. Механизм действия ингибиторов 5-АР заключается в блокаде перехода тестостерона в его активную форму — дигидротестостерон (ДГТ), что приводит к уменьшению объема предстательной железы, снижению риска прогрессирования заболевания и улучшению симптоматики со стороны нижних мочевых путей. α -адреноблокаторы уменьшают тонус гладкой мускулатуры шейки мочевого пузыря, простаты и заднего отдела уретры, не влияя на патогенез развития ДГПЖ. Высокая эффективность медикаментозной терапии ДГПЖ доказана в ходе многочисленных клинических исследований продолжительностью от 3 до 5 лет.

Ингибиторы 5- α -редуктазы (5-АРИ) и α -блокаторы составляют основу медикаментозного лечения аденомы простаты. Из числа применяемых для консервативного лечения мужчин, страдающих ДГПЖ, препаратов на патофизиологические механизмы, лежащие в основе заболевания, способны влиять только 5-АРИ.

Различные и комплементарные механизмы действия 5-АРИ и α -блокаторов являются мощным, рациональным обоснованием для комбинированной терапии. Анализ крупномасштабных клинических исследований показывает, что уровень сывороточного ПСА является мощным предиктором ответа пациента на лечение 5-АРИ.

Пороговый уровень ПСА 1,5 нг/мл предложен для идентификации пациентов, имеющих риск прогрессирования ДГПЖ. Есть мнение, что 5-АРИ могут являться терапией первого выбора для пациентов с симптоматической прогрессирующей ДГПЖ, определяемых по критерию: объем ПЖ ≥ 30 мл и/или уровень ПСА $\geq 1,5$ нг/мл. По результатам исследования MTOPS был сделан вывод, что в режиме монотерапии к стойкому уменьшению риска развития ОЗМ и необходимости оперативного вмешательства у больных ДГПЖ в сочетании с улучшением симптоматики и увеличением скорости потока мочи приводит только применение ингибиторов 5-АР. Комбинированная терапия ингибиторами 5-АР и α -1-адреноблокаторами позволяет добиться наиболее выраженного положительного эффекта по сравнению с другими исследовавшимися схемами лечения ДГПЖ. В ходе недавнего анализа данных исследования MTOPS было продемонстрировано, что комбинированная терапия 5-АРИ и α -блокаторами может иметь преимущества у пациентов с объемом ПЖ ≥ 25 мл и уровнем ПСА $\geq 1,5$ нг/мл и настоятельно рекомендуется при размере ПЖ ≥ 31 мл и уровне ПСА $\geq 1,5$ нг/мл.

■ Единственным эффективным методом борьбы с нарушениями мочеиспускания, обусловленными ДГПЖ, долгие годы было хирургическое лечение, а трансуретральная резекция простаты стала «золотым стандартом» лечения этого заболевания.

Международное мультицентровое исследование COMBAT — первое широкомасштабное длительное клиническое испытание, оценивающее эффективность и безопасность двойного 5-АРИ дутастерида в комбинации с α -блокатором тамсулозином и исследующее долгосрочную эффективность комбинированной терапии у пациентов, имеющих риск прогрессирования заболевания, со среднетяжелыми и тяжелыми симптомами и увеличенной предстательной железой. В настоящее время завершен 2-летний период исследования, результаты которого свидетельствуют о значительном преимуществе в улучшении симптомов при использовании комбинированной терапии по сравнению с монотерапией каждым препаратом в течение первых 12 месяцев лечения. Статистически значимое ($p < 0,001$) снижение суммарного балла IPSS по сравнению с исходным было более выраженным при использовании комбинированной терапии начиная с 3-го месяца по сравнению с дутастеридом и с 9-го месяца по сравнению с тамсулозином. Начиная с 6-го месяца улучшение $Q_{\max}$ по сравнению с исходным было значительно

■ Анализ крупномасштабных клинических исследований показывает, что уровень сывороточного ПСА является мощным предиктором ответа пациента на лечение 5-АРИ.

большим ($p \leq 0,006$) при комбинированной терапии по сравнению с обеими группами монотерапии. Комбинированная терапия значительно уменьшала общий объем простаты и размер переходной зоны. В группе тамсулозина не было отмечено изменений общего объема простаты, но объем переходной зоны через 2 года увеличился по сравнению с исходным. Улучшение качества жизни, оцениваемое с помощью

восьмого вопроса IPSS, через 2 года было значительно более выраженным в группе комбинированной терапии. Общая частота нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений была одинаковой во всех группах лечения. Частота и характер нежелательных явлений, обусловленных действием препарата, соответствовали данным предыдущего опыта монотерапии и исследований комбинированной терапии. При этом увеличение частоты нежелательных явлений, связанных с препаратом, в группе комбинированной терапии не привело к увеличению числа пациентов, выбывших из исследования. Результаты 4-летнего периода исследования предоставят информацию о снижении риска долгосрочных осложнений ДГПЖ при использовании комбинированной терапии по сравнению с монотерапией каждым препаратом.

Таким образом, учитывая все самые современные тенденции в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы, следует отдавать предпочтение комбинированной терапии проверенными и эффективными препаратами.

