

ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ АДЕНОМОЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© *Братчиков О.И., Шумакова Е.А., Шукри Мохаммед А.А., Трифонов Е.Ю., Хмарук А.П., Крюков А.А., Михайлов Д.В.*

Кафедра урологии Курского государственного медицинского университета, Курск

E-mail: bratov45@mail.ru

В данной статье представлены результаты многолетних исследований по медикаментозному лечению больных аденомой предстательной железы. Выработаны показания к применению различных схем лечения: монотерапия селективными альфа-адреноблокаторами, ингибиторами 5-альфа-редуктазы, растительными агентами и комбинацией указанных препаратов. Используя субъективные и объективные критерии, определения характеристики мочеиспускания, суммарного индекса симптоматики и качества жизни больных, была определена эффективность применения указанных групп препаратов и даны рекомендации по их использованию.

Ключевые слова: аденома предстательной железы, альфа-адреноблокаторы, ингибиторы 5-альфа-редуктазы, растительные агенты, комбинация препаратов.

OPTIMIZATION OF METHODS OF MEDICAMENTOUS TREATMENT OF PATIENTS WITH THE BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

Bratchikov O.I., Shumakova E.A., Shukri Mohammed A.A., Trifonov E.Yu., Khmaruk A.P., Kryukov A.A., Mikhaylov D.V.
Urology Department of Kursk State Medical University, Kursk

This article presents the results of the researches of several years concerning the medical treatment of patients with BPH. The indications for the use of different therapies were developed: monotherapy with the selective alpha-blockers, inhibitors of 5-alpha-reductase, herbal agents and combination of the drugs mentioned. By using the subjective and objective criteria, the determination of the urination characteristics and the total index of the symptoms and quality of life, the efficacy of these drugs and recommendations for their use were determined.

Keywords: prostate adenoma, alpha-blockers, inhibitors of 5-alfa-reductase, plant agents, the combination of drugs.

Аденома предстательной железы (АПЖ) является наиболее частым заболеванием мужчин пожилого и старческого возраста и достигает 80% в возрасте 75-80 лет. Социальная значимость и актуальность этой проблемы подчеркивается демографическими исследованиями: по данным ООН в 2005 году на Земле насчитывалось свыше 125 млн населения старших возрастных групп, а к 2010 году их доля увеличилась на 60%, причем в большей части за счет лиц в возрасте 80 лет и старше. Абсолютное число зарегистрированных больных с заболеваниями предстательной железы в России в последние годы прогрессивно возрастало, увеличившись с 717 890 человек в 2002 г. до 1 124 417 человек в 2008 году или на 56,6% [1, 6, 9].

Наиболее радикальным методом лечения АПЖ является хирургическое - удаление аденоматозных узлов простаты. Вместе с тем от 20 до 30% пациентов после оперативного лечения испытывают дискомфорт со стороны мочевого пузыря в виде синдрома нижних мочевых путей, что требует дальнейшего урологического лечения [4]. По данным современных исследований, количество осложнений после оперативного лечения больных аденомой предстательной железы составляет в среднем 40% [7]. Поэтому медикамен-

тозная терапия расстройств мочеиспускания, обусловленных аденомой предстательной железы, в последние годы находит все более широкое применение. С одной стороны, это связано с появлением новых лекарственных препаратов, с другой – аденома предстательной железы прогрессирует медленно и редко угрожает жизни пациента, поэтому многие больные предпочитают хирургическому вмешательству медикаментозное лечение или наблюдение [4, 11]. Так, в настоящее время в мире 85-90% пациентов, страдающих АПЖ, получают медикаментозное лечение, и лишь 10-15% больных подвергаются операциям [4, 11].

Целью настоящей работы явилось определение эффективности проведения монотерапии и комбинированного медикаментозного лечения больных АПЖ и показаний к их применению.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основу настоящей работы положены клинические наблюдения и исследования, выполненные на кафедре урологии Курского государственного медицинского университета, урологическом отделении ГМУ "Курской ОКБ", урологических отделениях МУЗ ГБ "Скорой медицинской по-

мощи" и поликлиник г. Курска за период с 2007 по 2010 год. Распределение пациентов по возрасту и видам проведенного лечения представлено в табл. 1.

У всех пациентов имела сопутствующая патология, характер которой представлен в табл. 2.

Для принятия решения о целесообразности медикаментозной терапии АПЖ все пациенты проходили соответствующее предварительное обследование. При определении схемы необходимых исследований мы руководствовались утвержденным Международным консультативным комитетом по АПЖ минимальным перечнем

обследований, включающим в себя сбор анамнеза, измерение суммарного балла по международной системе суммарной оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы по 35-балльной шкале (I-PSS), оценку качества жизни по 6-балльной шкале (QOL), пальцевое ректальное исследование (ПРИ), общий анализ мочи, определение мочевины и креатинина сыворотки крови, оценку морфофункционального состояния почек и верхних мочевых путей с помощью рентгеновских или радиоизотопных методов обследования,

Таблица 1

Характеристика больных по возрасту и видам проведенного лечения (n=145)

Вид лечения	Возрастные группы (лет)					
	60-65	66-70	71-75	76-80	Старше 80 лет	К-во больных
Альфа-адреноблокаторы	15	12	7	4	2	40
Ингибиторы 5-альфа-редуктазы	13	10	6	3	3	35
Растительные агенты	12	8	8	2		30
Комбинированная терапия	14	11	9	5	1	40
Итого	54	41	30	14	6	145

Таблица 2

Структура сопутствующих заболеваний у больных АПЖ (n=145)

Название патологии	Число больных	%
Кариес, парадонтоз и отсутствие части зубов	145	100
Сердечно-сосудистая патология (суммарно)	126	86,6
Частые приступы стенокардии	68	47,0
Инфаркт в анамнезе	26	18,1
Гипертоническая болезнь	69	47,5
Инсульт в анамнезе	11	7,4
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, гастрит	37	25,6
Хронический гепатохолестит	28	19,2
Хронический бронхит, пневмосклероз	60	41,7
Хронический пиелонефрит	48	33,6
Хронический простатит (в анамнезе)	26	18,1
Уролитиаз	19	6,4
Остеопороз и остеоклазия (обследовано 50 чел.)	24	16,5
Переломы костей в анамнезе	19	12,8
Остеохондроз, спондилит, радикулоневрит	124	85,5
Сахарный диабет	44	30,4
Ожирение	64	44,3
Подагра	14	9,6
Злоупотребление спиртными напитками	32	21,9
Табакокурение	71	49,1

*Примечание:** Все пациенты имели несколько сопутствующих заболеваний. В таблице представлены абсолютные цифры по доминирующей у данного больного патологии.

ультразвуковое исследование предстательной железы, включающее абдоминальное и трансректальное ультразвуковое сканирование (ТРУЗИ), уродинамическое исследование (урофлоуметрия), определение наличия и количества остаточной мочи ($V_{\text{r}} \text{ см}^3$), определение уровня простатспецифического антигена (ПСА) и, в случае необходимости, определение фракций ПСА - свободного простатспецифического антигена крови.

Течение АПЖ стадировали согласно выраженности симптомов расстройства мочеиспускания по Международному опроснику I-PSS: 1 степень - незначительная симптоматика, 2 степень - умеренная симптоматика, 3 степень - выраженная симптоматика.

Условиями включения пациентов в исследование были стандартные показания для медикаментозной терапии АПЖ, а именно [3, 6]: суммарный балл I-PSS больше 8; QoL не менее 3; объем мочеиспускания не менее 100 мл; объем остаточной мочи не более 150 мл.

В исследование не включались: пациенты с длительностью заболевания менее 1 года; пациенты моложе 60 лет; пациенты с подозрением на рак простаты; с нейрогенными нарушениями мочеиспускания; с операциями на органах малого таза в анамнезе; пациенты с конкрементами мочевого пузыря; значительных размеров «средняя доля» простаты; с часто повторяющимися эпизодами макрогематурии; с рецидивирующей инфекцией органов мочеполовой системы; пациенты, принимавшие антиандрогены, женские половые гормоны, а также фитотерапевтические агенты, в том числе и для лечения АПЖ; пациенты с аллергической реакцией на альфа-адреноблокаторы или ингибиторы 5-альфа-редуктазы.

Для статистической обработки полученных результатов применялись параметрические методы статистики (двухвыборочный двухсторонний t – критерий Стьюдента для зависимых и независимых переменных).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Применение суперселективных альфа-адреноблокаторов как монотерапия у больных АПЖ.

В настоящее время на территории России используется более 20 препаратов из группы ингибиторов альфа-адренорецепторов подгруппы селективного и суперселективного действия.

Тамсулозин на сегодняшний день является одним из самых популярных и наиболее доступных препаратов группы суперселективных блокаторов альфа-адренорецепторов. Именно поэто-

му мы сделали группу пациентов, принимавших тамсулозин, наиболее многочисленной 40 (27,5%) из общего числа пациентов, прошедших предварительное обследование и соответствующих критериям включения в группу медикаментозной терапии АПЖ.

Пациенты принимали тамсулозин в дозе 0,4 мг один раз в сутки (вечером) в течение 24 месяцев. Первый прием препарата рекомендовалось произвести днем, чтобы проконтролировать и нивелировать риск возникновения ортостатической гипотензии. Наши данные полностью подтверждают сведения других исследователей [10, 12], что тамсулозин не вызывает клинически значимого снижения уровня системного артериального давления как у пациентов с АГ, так и у больных с нормальным исходным уровнем АД и необходимость в упреждении нежелательных явлений отпала. Эту ситуацию доказали и доклинические испытания тамсулозина, показавшие что суперселективность заключается в том, что избирательность действия препарата в отношении альфа_{1а}-адренорецепторов шейки мочевого пузыря в 20 раз превосходит таковую в отношении альфа_{1б}-адренорецепторов, расположенных в гладкомышечных структурах кровеносных сосудов. Именно этим фактом и объясняется суперизбирательность и безопасность действия выбранного нами препарата для лечения больных АПЖ. В табл. 3 приведены данные, отражающие динамику изменения основных показателей, по которым производилась оценка эффективности лечения.

Положительные результаты лечения отмечены у 89% пациентов, у 7% пациентов - статистически значимых изменений характера мочеиспускания выявлено не было, а у 4% больных отмечено возрастание показателя IPSS на 1-4 балла при отсутствии существенных изменений других показателей. Очевидна значительная регрессия инфравезикальной обструкции, что иллюстрируется увеличением максимальной скорости потока мочи с $7,3 \pm 0,4$ до $10,5 \pm 0,45$ мл/сек (+43%). Ирритативная симптоматика также регрессировала, что следует из увеличения объема мочеиспускания и уменьшения суммарного балла IPSS на 45,2%.

Субъективная положительная оценка эффективности лечения следует из регресса суммарного балла IPSS на 45,2%, и улучшения качества жизни на 31,8%. По данным проведенного статистического анализа вероятность достоверности различий Q_{max}, балла IPSS и QoL, объема простаты и количества остаточной мочи на момент начала и окончания исследования составляет

99,9%. Статистически значимым является также увеличение объема простаты за 2 года на 8,2% и

увеличение PSA на 3,1%.

Таблица 3

Динамика средних показателей мочеиспускания
на фоне приема тамсулозина ($M \pm m$)

Показатели	До лечения	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.
Количество пациентов	40	40	40	39	38
Балл симптоматики IPSS (1 – 35)	13,5 $\pm$ 0,47	11,2 $\pm$ 0,60	9,5 $\pm$ 0,53	8,6 $\pm$ 0,55	7,4 $\pm$ 0,62*
Качество жизни QoL (1-6 баллов)	4,4 $\pm$ 0,12	3,3 $\pm$ 0,12	2,9 $\pm$ 0,12	2,7 $\pm$ 0,12	3,0 $\pm$ 0,13*
Скорость мочеиспускания Qmax (мл/сек)	7,3 $\pm$ 0,40	8,9 $\pm$ 0,40	9,6 $\pm$ 0,42	11,3 $\pm$ 0,43	10,7 $\pm$ 0,45*
Объем мочеиспускания (мл)	218,0 $\pm$ 6,76	243,0 $\pm$ 7,28	236,0 $\pm$ 7,10	257,0 $\pm$ 7,86	240,0 $\pm$ 8,19
Объем простаты (см ³)	74,0 $\pm$ 2,70	74,2 $\pm$ 2,5	75,2 $\pm$ 2,38	76,6 $\pm$ 2,42	80,1 $\pm$ 2,90*
Объем остаточной мочи V _г (см ³)	65,0 $\pm$ 4,47	50 $\pm$ 4,47	49,0 $\pm$ 4,82	38,0 $\pm$ 4,95	42,0 $\pm$ 4,52
Уровень PSA (нг/мл)	3,2 $\pm$ 0,08	-	-	3,1 $\pm$ 0,09	3,3 $\pm$ 0,09*

Примечание: здесь и в последующих таблицах * - ($p < 0,05$ -0,001 в сравнении с показателями до лечения).

Побочные реакции отметили 3 больных (7,5%), из которых один предъявлял жалобы на эпизодическую головную боль, а два пациента отмечали кратковременные эпизоды головокружения. Все вышеописанные побочные реакции были отмечены в первые 3 месяца приема препарата и в дальнейшем не повторялись. Необходимости прервать лечение или снизить дозу тамсулозина не возникало ни в одном из приведенных наблюдений. Суммарно, за время исследования из этой группы выбыло 2 пациента, что составляет 5,0% от общего количества пациентов, причиной прекращения лечения явилось развитие острой задержки мочеиспускания, повлекшее оперативное вмешательство - аденомэктомию.

Результаты применения ингибиторов 5-альфа-редуктазы как монотерапии для лечения больных АПЖ.

В нашей клинике несколько лет ведется работа по исследованию эффективности применения ингибиторов 5-альфа-редуктазы (финастерид, дутастерид) при лечении АПЖ. В настоящей работе приводится анализ динамического наблюдения за пациентами в течение 2 лет принимавшими ингибитор 5-альфа-редуктазы - дутастерид.

В группе, состоявшей из 35 пациентов, прием препарата проводился по стандартной схеме – больные принимали по 1 капсуле препарата в дозировке 0,5 мг один раз в день. При анализе результатов лечения мы получили данные, сравнимые с литературными [3, 8, 12]. Результаты наших наблюдений приведены в табл. 4.

Очевидно, что к 6 месяцам лечения имеется статистически значимая ($p < 0,001$) положительная

динамика как объективных, так и субъективных показателей мочеиспускания. Максимальная интенсивность положительных изменений в динамике суммарного балла IPSS и качества жизни (QoL) наблюдаются к концу 1 года лечения. Далее эти показатели меняются менее интенсивно, однако сохраняется стойкая тенденция к их уменьшению. К концу первого года лечения уменьшение суммарного балла IPSS отмечено на 24,7%, а QoL - на 30,9%. К окончанию лечения снижение балла IPSS и QoL произошло, соответственно, на 25,9% и 38,0%. Нарастание Qmax также наиболее выражено в первые 12 месяцев приема препарата. В дальнейшем этот показатель практически фиксируется на достигнутом к 12 месяцам уровне. Вероятно, это объясняется снижением механической составляющей инфравезикальной обструкции, в то время как динамический компонент обструкции остается без изменений.

Обращает на себя внимание, что объем предстательной железы продолжает прогрессивно уменьшаться на протяжении всего времени приема препарата практически у всех пациентов. В среднем к концу первого года приема препарата объем простаты сократился на 16,2%, а к концу лечения - на 26,6%. Объем остаточной мочи уменьшался постепенно и к концу лечения составил лишь 43,7% от первоначального. За время наблюдения группу покинуло 4 пациента (11,4%). У 3 из них причиной прекращения лечения явилось возникновение острой задержки мочеиспускания, обусловившее необходимость оперативного вмешательства – всем им выполнена ТУР про-

статы. Один пациент сменил место жительства и выбыл из программы.

Через 3 месяца после начала лечения дутастеридом 5 пациентов (14,2%) отметили снижение

Таблица 4

Динамика средних показателей на фоне приема дутастерида ($M \pm m$)

Показатели	До лечения	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.
Количество пациентов	35	35	35	34	31
Балл симптоматики IPSS (1 – 35)	16,2 $\pm$ 0,60	14,0 $\pm$ 0,55	13,1 $\pm$ 0,65	12,2 $\pm$ 0,75*	12,0 $\pm$ 0,60*
Качество жизни QoL (1-6 баллов)	4,2 $\pm$ 0,10	4,0 $\pm$ 0,13	3,4 $\pm$ 0,14	2,9 $\pm$ 0,13*	2,6 $\pm$ 0,15*
Скорость мочеиспускания Qmax (мл/сек)	7,7 $\pm$ 0,40	8,2 $\pm$ 0,45	8,4 $\pm$ 0,5	9,1 $\pm$ 0,53*	9,3 $\pm$ 0,68
Объем мочеиспускания (мл)	194,0 $\pm$ 6,60	232,0 $\pm$ 13,9	221,0 $\pm$ 8,25	247,0 $\pm$ 12,60	235,0 $\pm$ 10,90
Объем простаты (см ³)	68,5 $\pm$ 2,03	65,2 $\pm$ 2,31	60,0 $\pm$ 2,48	57,4 $\pm$ 2,75*	50,3 $\pm$ 2,93*
Объем остаточной мочи V _г (см ³)	64,0 $\pm$ 4,40	55,0 $\pm$ 5,0	40,0 $\pm$ 3,90	30,0 $\pm$ 3,63	28,0 $\pm$ 3,05*

либидо, к концу первого года лечения подобные жалобы предъявляли 4 пациента (11,4%), а через 2 года после начала лечения подобные жалобы наблюдались у 2 пациентов (5,7%). Следует отметить, что все четверо отмечали наличие сексуальных расстройств до начала лечения и к моменту включения в исследование имели возраст старше 70 лет. Имевшие место временные нарушения в сексуальной сфере являлись единственным побочным эффектом от приема дутастерида и не стали причиной прекращения лечения ни у одного из пациентов группы.

Большое внимание мы уделяли динамике изменения уровня простатоспецифического антигена (PSA) сыворотки крови на фоне приема дутастерида. Контроль данного показателя осуществлялся с периодичностью раз в год на протяжении всего времени лечения (табл. 5).

Исходя из приведенных данных, уровень PSA сократился на 33,2% через год приема дутастерида и на 38,7% к концу курса лечения. Причина столь значительного понижения уровня PSA, вероятно, кроется в способности дутастерида, путем блокады фермента 5-альфа-редуктазы, снижать активность клеток предстательной железы, являющихся основным источником PSA. Вышеприведенные данные свидетельствуют о значительной эффективности и безопасности применения дутастерида при лечении больных АПЖ.

Результаты применения препаратов растительного происхождения для лечения пациентов с АПЖ.

Препараты растительного происхождения до конца 80-х годов являлись единственным средством лечения АПЖ. На нашей кафедре накоплен достаточный опыт применения лекарственных средств этой группы.

Наибольшей популярностью из группы препаратов растительного происхождения флаваноидов пользуется пермиксон. В настоящей работе приводится анализ результатов наблюдения за 30 пациентами, в течение года принимавшими пермиксон. Прием препарата проводился по стандартной схеме - 160 мг дважды в день. Были получены данные, сравнимые с литературными [6, 10]. Результаты наших наблюдений приведены в табл. 6.

По окончании 12 месячного курса лечения положительно результаты лечения оценивал 21 пациент (70,0%). Еще 5 пациентов (16,6%) оценили свое состояние на фоне приема препарата как стабильное. За время лечения группу покинуло по тем или иным причинам 6 пациентов (20,0%). У 4 пациентов из 6 на фоне приема препарата отмечено ухудшение качества мочеиспускания, возникновение острой задержки мочеиспускания. Всем 6 пациентам было выполнено оперативное вмешательство в объеме одномоментной чреспузырной аденомэктомии либо трансуретральной резекции предстательной железы.

Анализируя результаты лечения 24 пациентов, окончивших 12 месячный курс лечения пермиксоном, очевидна положительная динамика суммарного балла IPSS - уменьшение на 17,9% с 16,8 $\pm$ 0,86 до 13,8 $\pm$ 0,84. Положительные сдвиги наличествуют как в группе обструктивных, так и в группе ирритативных симптомов. Балл по шкале качества жизни сократился к концу лечения на 23,1% с 3,9 $\pm$ 0,14 до 3,0 $\pm$ 0,14. Эти изменения заметны уже после первых 3 месяцев приема препарата, достигают максимума к концу года приема пермиксона.

Динамика объективных показателей также была положительной - Qmax увеличилась на

20,8% к концу курса лечения. Количество остаточной мочи сократилось на 8,4% с $64,1 \pm 4,22$ см

до $58,7 \pm 4,93$ см. Показательным является то, что

Таблица 5

Динамика PSA сыворотки крови у больных, принимавших дутастерид ($M \pm m$)

Показатели	До лечения	Через 1 год	Через 2 года
Кол-во пациентов	35	34	31
Значение PSA (нг/мл)	$3,61 \pm 1,21$	$2,41 \pm 0,89^{*1,2}$	$2,21 \pm 0,84^{*1,3}$

Таблица 6

Динамика средних показателей мочеиспускания на фоне приема пермиксона ($M \pm m$)

Показатели	До лечения	3 мес.	6 мес.	12 мес.
Количество пациентов	30	30	29	24
Балл симптоматики IPSS (1 – 35)	$16,8 \pm 0,86$	$14,5 \pm 0,72$	$14,6 \pm 0,82$	$13,8 \pm 0,84^{*}$
Качество жизни QoL (1-6 баллов)	$3,9 \pm 0,14$	$3,4 \pm 0,15$	$3,4 \pm 0,15$	$3,0 \pm 0,14^{*}$
Скорость мочеиспускания Qmax (мл/сек)	$9,6 \pm 0,55$	$10,1 \pm 0,55$	$11,4 \pm 0,57$	$11,6 \pm 0,57^{*}$
Объем мочеиспускания (мл)	$178,0 \pm 10,40$	$193,0 \pm 11,20$	$230,0 \pm 11,50$	$228,0 \pm 11,50$ +28,1%
Объем простаты (см ³)	$68,5 \pm 3,70$	$69,2 \pm 3,95$ +1%	$70,2 \pm 3,92$ +2,5%	$69,3 \pm 4,32$
Объем остаточной мочи Vr (см ³)	$64,1 \pm 4,22$	$66,0 \pm 6,20$	$61,9 \pm 5,48$	$58,7 \pm 4,93^{*}$
Уровень PSA (нг/мл)	$3,4 \pm 0,11$	-	-	$3,4 \pm 0,11$

динамика субъективных показателей несколько более стремительная, чем объективных.

При интерпретации результатов трансректального ультразвукового сканирования следует отметить некоторую тенденцию к увеличению объема предстательной железы на 1,2% к концу курса лечения, однако по результатам статистического анализа разница в объеме простаты в начале и в конце исследования статистически не достоверна.

Средние показатели уровня простатоспецифического антигена сыворотки крови не повысились за время лечения, однако и резкого снижения уровня PSA также отмечено не было. Важным фактом является отсутствие тенденции к снижению уровня PSA на фоне приема пермиксона несмотря на его антиандрогенную активность.

Частота возникновения побочных эффектов была чрезвычайно низкой. Так, за год приема препарата лишь у 2 пациентов (6,6%) отмечены кратковременные эпизоды тошноты и нарушения стула со склонностью к запорам, не потребовавшие отмены препарата или снижения дозировки.

Результаты применения комбинированной терапии для лечения пациентов с АПЖ

С целью оптимизации проведения медикаментозной терапии больных аденомой предстательной железы мы решили провести группу больных с применением одновременно нескольких препаратов разнонаправленного действия и провести изучение эффективности, безопасности и оправданности комбинированной терапии у данной группы больных. Для реализации поставленной задачи по проведению комбинированной медикаментозной терапии АПЖ нами была создана группа из 40 пациентов.

В группе, состоявшей из 40 пациентов, для проведения комбинированной терапии АПЖ были выбраны два препарата - классические представители своих фармакологических групп [2, 5, 8, 12]. Дутастерид, как наиболее мощный ингибитор 5-альфа-редуктазы, применялся по схеме, рекомендованной фирмой производителем – 0,5 мг в сутки однократно. Параллельно с ним назначался суперселективный альфа-адреноблокатор - тамсулозин в дозе 0,4 мг в сутки однократно со стандартной схемой титрования препарата в начале приема в течение 2 недель. Оценка результатов лечения проводилась с уче-

том стандартных показателей, средние значения которых приводятся в табл. 7.

К концу курса лечения положительные изменения качества мочеиспускания отметили все пациенты. Средний суммарный балл IPSS сократил-

Таблица 7

Динамика средних показателей в группе комбинированной терапии АПЖ дутастеридом и тамсулозином ($M \pm m$)

Показатели	До лечения	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.
Количество пациентов	40	40	38	36	34
Балл симптоматики IPSS (1 – 35)	16,6 $\pm$ 0,90	15,2 $\pm$ 0,94	12,3 $\pm$ 0,94	9,8 $\pm$ 0,96	10,4 $\pm$ 1,09*
Качество жизни QoL (1-6 баллов)	4,5 $\pm$ 0,16	3,9 $\pm$ 0,17	3,4 $\pm$ 0,16	3,0 $\pm$ 0,17	2,8 $\pm$ 0,20*
Скорость мочеиспускания Qmax (мл/сек)	8,0 $\pm$ 0,64	9,4 $\pm$ 0,65	10,1 $\pm$ 0,65	10,4 $\pm$ 0,67	11,2 $\pm$ 0,69*
Объем мочеиспускания (мл)	183,0 $\pm$ 11,90	214,0 $\pm$ 11,90	195,0 $\pm$ 10,50	208,0 $\pm$ 11,90	230,0 $\pm$ 11,90
Объем простаты (см ³)	70,1 $\pm$ 2,69	70,0 $\pm$ 2,91	68,8 $\pm$ 3,09	64,2 $\pm$ 3,1	61,1 $\pm$ 3,15*
Объем остаточной мочи Vr (см ³)	92,0 $\pm$ 5,24	79,0 $\pm$ 5,52	73,6 $\pm$ 5,52	60,0 $\pm$ 6,04	52,4 $\pm$ 6,24
Уровень PSA (нг/мл)	2,8 $\pm$ 0,13	-	-	2,3 $\pm$ 0,14	2,0 $\pm$ 0,16*

ся к концу курса лечения на 37,3%, причем наиболее активно этот показатель менялся в первую половину курса лечения, и менее активно - во вторую. Качество жизни по шкале QoL также возросло, при этом средний балл к исходу второго года лечения уменьшился с 4,5 $\pm$ 0,16 до 2,8 $\pm$ 0,22, т.е. составлял 62,2% от исходного уровня. Максимальная скорость потока мочи увеличилась за рассматриваемый период времени на 40%.

Учитывая механизм влияния дутастерида на метаболизм гормонов в предстательной железе, характерным являлось постепенное уменьшение среднего объема железы в группе с 70,1 $\pm$ 2,69 до 61,1 $\pm$ 3,15, т.е. на 12,8%. Также закономерным являлось и понижение уровня простатоспецифического антигена сыворотки крови, которое составило 28,6%. Динамика всех приведенных выше показателей была статистически значимой ($p < 0,001$).

Особо хочется отметить, что закончили 2-летний курс лечения 34 (85,0%) пациента, включенных в группу комбинированной терапии. В большинстве случаев причиной прекращения лечения являлась высокая стоимость препаратов. Все 6 из выбывших пациентов перешли на монотерапию одним из используемых препаратов. Оперативное лечение АПЖ произведено у 4 из 6 выбывших пациентов. В процессе операции обращала на себя внимание повышенная плотность ткани предстательной железы. Следует отметить, что количество пациентов, которым потребовалось выполнение оперативного лечения, аналогично таковому в группах монотерапии дутасте-

ридом и тамсулозином, в то время как комбинированная терапия назначалась пациентам с более выраженными расстройствами мочеиспускания.

Количество осложнений лечения было невеликим, и характеризовалось воздействием обоих препаратов - приступы головных болей и ортостатической гипотензии и отдельные жалобы на некоторое снижение либидо. Так, сосудистые реакции различной степени выраженности отметили 6 пациентов (15,0%), а проходящее снижение либидо - 4 пациента (10,0%). Сексуальные расстройства носили временный характер и причиной прекращения терапии не являлись ни в одном случае. Мы не ставили задачу детального изучения динамики изменений сексуальной функции у пациентов этой группы, но обращало на себя внимание, что жалобы на нарушения в половой сфере предъявляли в основном те же пациенты, которые отметили у себя ортостатические реакции, приступы головокружения и головную боль. Можно предположить, что наличие побочных реакций на прием назначавшихся нами препаратов обусловлено не только фармакологическими особенностями механизма действия лекарственных средств, но и болезненной внимательностью к состоянию своего здоровья и легкой внушаемостью определенной категории пациентов.

Показательным является то, что все 6 пациентов, имевших некоторые нежелательные явления в процессе лечения к окончанию курса лечения отметили значительное улучшение качества мочеиспускания и были вполне удовлетворены результатами лечения в целом.

Таким образом, при объеме предстательной железы более 50см³ и Qмах более 10мл/сек – монотерапия ингибиторами 5-альфа-редуктазы; при объеме простаты менее 50 см³ и Qмах менее 10 мл/сек - монотерапия альфа-адреноблокаторами; при объеме простаты более 50 см и Qмах менее 10 мл/сек - показана комбинированная терапия ингибиторами 5-альфа редуктазы и суперселективными альфа-адреноблокаторами. Эффективность медикаментозной терапии больных АПЖ при правильном выборе препарата достигает 80,2%, при этом эффект лечения альфа-адреноблокаторами составляет 86,7%, ингибиторами 5-альфа-редуктазы - 69,4%, растительными агентами - 69,3%, а комбинированной терапии - 95,4%. Пациентам с Qмах менее 5 мл/сек, объемом остаточной мочи более 150 мл и развитии осложнений - острая задержка мочеиспускания, макрогематурия, камни мочевого пузыря, уретерогидронефроз, ХПН - медикаментозное лечение противопоказано.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аполихин О.И.* Анализ уронефрологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики // Экспериментальная и клиническая урология. – 2010. – № 1. – С. 4-11.
2. *Богданов А.Б.* Комбинированная терапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы // Consilium Medicum. – 2005. – Т. 7, № 12. – С. 1051-1054.
3. *Григорян В.А.* Финастерид в лечении больных гиперплазией простаты // Рус. мед. журн. – 2008. – Т. 12, № 8. – С. 977-981.
4. *Завестовская И.Н.* Дифференцированный подход к выбору консервативного лечения симптомов нижних мочевых путей при ДГПЖ // Рус. мед. журн. – 2006. – № 12. – С. 2042-2046.
5. *Лоран О.Б.* Сравнительная оценка эффективности и безопасности комбинированной медикаментозной терапии больных с доброкачественной гиперплазией простаты препаратами финастеридом и альфузозином // Урология. – 2002. – № 1. – С. 32-35.
6. *Лукьянов И.В.* Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Современные возможности лечения // Рус. мед. журн. – 2008. – № 14. – С. 830-834.
7. *Мартов А.Г.* Опыт применения дутастерида перед трансуретральной резекцией простаты по поводу аденомы больших размеров // Урология. – 2008. – № 4. – С. 46-52.
8. *Clark R.V.* Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5 α -reductase inhibitor // Clin. Endocrin. Metab. – 2004. – Vol. 89. – P. 2179-2184.
9. *Clifford G.M.* Medical therapy for benign prostatic hyperplasia: a review of the literature // Eur. urol. – 2008. – Vol. 38. – P. 2-19.
10. *Debruyne F.* Comparison of a phytotherapeutic agent (Permixon) with an alpha-blocker (Tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a 1-year randomized international study // Urol. – 2002. – Vol. 12. – P. 384-392.
11. *Embaron M.* Benign prostate hyperplasia: Social impact and patient's perspective // Eur. Urol. – 2008. – Vol. 5. – P. 45-56.
12. *O'Leary M.P.* Improvements in benign prostatic hyperplasia-specific quality of life with dutasteride, the novel dual 5 α -reductase inhibitor // Brit. J. Urol. Int. – 2003. – Vol. 92. – P. 262-266.