

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы: современное видение проблемы

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) – одно из самых распространенных урологических заболеваний мужчин пожилого и старческого возраста. ДГПЖ проявляется симптомами нижних мочевых путей (СНМП) и может приводить к экстренным урологическим состояниям, таким как острая задержка мочеиспускания. Сегодня ведущее место в лечении пациентов с ДГПЖ занимает консервативная терапия. Участники сателлитного симпозиума компании «Санofi» обсудили эффективность и безопасность длительной терапии ДГПЖ ингибиторами 5-альфа-редуктазы, которые позволяют улучшить уродинамические показатели и повысить качество жизни, а также оценили преимущества комбинированной терапии СНМП/ДГПЖ ингибиторами 5-альфа-редуктазы и альфа-адреноблокаторами на примере клинических наблюдений и результатов исследований.



Профессор, д.м.н.
А.Г. Мартов

Профессор кафедры эндоскопической урологии РМАНПО, д.м.н. Алексей Георгиевич МАРТОВ акцентировал внимание участников симпозиума на проблеме выбора метода лечения (активное наблюдение, медикаментозная терапия, минимальное инвазивное лечение или оперативное вмешательство) пациентов с доброкачественной

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы – консервативное или оперативное лечение? Как принять решение?

гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ).

Сегодня для лечения ДГПЖ разработаны и успешно применяются в клинической практике эффективные медикаментозные средства, такие как альфа-1-адреноблокаторы и ингибиторы 5-альфа-редуктазы. Растительные экстракты, согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов, не имеют доказанного терапевтического эффекта и поэтому не могут быть рекомендованы для терапии ДГПЖ¹.

Альфа-адреноблокаторы признаны целесообразными при умеренных и выраженных симптомах нижних мочевыводящих путей (СНМП). Препараты этой группы имеют сходную клиническую эффективность и быстрое начало действия (48 часов

после приема), хотя переносимость и частота побочных эффектов могут отличаться в зависимости от фармакокинетики и степени селективности конкретного препарата. При использовании альфа-адреноблокаторов выраженность симптомов по Международной шкале оценки симптомов заболеваний предстательной железы (International Prostate Symptom Score – IPSS) снижается в среднем на 4–6 баллов, а максимальная объемная скорость потока мочи (Q_{max}) повышается на 2–3 мл/с.

Ингибиторы 5-альфа-редуктазы (финастерид, дутастерид) показаны при умеренных и выраженных СНМП и объеме простаты более 40 см³. Клинический эффект наступает через три–шесть месяцев. Значительных

¹ Gravas S., Bach T., Bachmann A. et al. Management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS), incl. benign prostatic obstruction (BPO) / European Association of Urology, 2016 // www.uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Management-of-non-neurogenic-male-LUTS-2016-1.pdf.



Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

преимуществ в эффективности того или иного препарата не выявлено. Ингибиторы 5-альфа-редуктазы уменьшают объем гиперплазированной простаты на 20–30%, снижают выраженность симптомов по шкале IPSS на 3–4 балла и уровень простатического специфического антигена (ПСА) на 50%, увеличивают, по данным урофлоуметрии, Q_{max} на 1,5–2,5 мл/с. Была также доказана целесообразность длительного приема ингибиторов 5-альфа-редуктазы для профилактики развития острой задержки мочеиспускания при необходимости хирургического лечения. Как показало четырехлетнее исследование PLESS, в группе пациентов, принимающих финастерид, риск развития острой задержки мочеиспускания и необходимости в хирургическом вмешательстве был ниже на 57 и 55% соответственно по сравнению с группой плацебо².

Многоцентровые клинические исследования подтвердили эффективность препаратов ингибиторов 5-альфа-редуктазы для лечения больных с умеренно и значительно выраженными СНМП и ДГПЖ более 30–40 см³. Препараты этой группы могут быть также предложены пациенту с увеличенной простатой для предотвращения прогрессирования заболевания.

В последнее время возрос интерес к комбинированной лекарственной терапии ДГПЖ ингибиторами 5-альфа-редуктазы и препаратами различных групп. Назначение комбинированной терапии ингибитором 5-альфа-редуктазы и альфа-адреноблокатором патогенетически обоснованно. Так, в рандомизи-

рованном плацебоконтролируемом исследовании MTOPS со средним периодом наблюдения четыре-пять лет убедительно показано, что долгосрочная комбинированная терапия превосходит монотерапию ингибитором 5-альфа-редуктазы и альфа-адреноблокатором в уменьшении СНМП и улучшении скорости мочеиспускания. Комбинация этих препаратов доказала эффективность в уменьшении риска прогрессирования ДГПЖ, предотвращении развития острой задержки мочеиспускания и снижении вероятности оперативного вмешательства³.

В случаях безуспешности медикаментозной терапии при осложненных и тяжелых формах ДГПЖ самым эффективным методом лечения является хирургический. В настоящее время наиболее эффективный и популярный хирургический метод лечения ДГПЖ – трансуретральная резекция (ТУР) простаты. Во время выполнения ТУР и в послеоперационном периоде, как и при любых хирургических вмешательствах, могут развиваться осложнения. Наиболее грозное осложнение после ТУР простаты – массивное интраоперационное кровотечение, требующее гемотрансфузии. Средняя частота геморрагических осложнений при ТУР простаты составляет 7,2%⁴.

Развитие кровотечения увеличивает риск перфорации мочевого пузыря, простаты, наружного сфинктера, устьев мочеточников и развития так называемого ТУР-синдрома. Последний связан с тем, что жидкость, используемая для промывания мочевого пузыря, во время операции

через вскрытый просвет сосудов поступает в сосудистое русло. Вероятность развития кровотечения прямо пропорционально зависит от объема простаты и времени операции.

Есть данные о том, что для профилактики риска развития осложнений перед ТУР простаты можно назначать ингибиторы 5-альфа-редуктазы, которые обладают рядом тканевых эффектов. Они вызывают атрофию железистой и стромальной ткани, снижение эпителиально-стромального соотношения преимущественно в транзитной зоне, замедление роста и снижение плотности сосудов микроциркуляторного русла.

Докладчик привел результаты собственного исследования, целью которого было изучить возможность применения и оценить клиническую эффективность ингибиторов 5-альфа-редуктазы в качестве подготовки пациентов для ТУР простаты⁴. 96 мужчин в возрасте 67–82 года с диагностированной ДГПЖ размером более 80 см³ были рандомизированы на равные группы, сопоставимые по возрастным характеристикам и результатам клиничко-лабораторного обследования. В первой группе больные получали ингибитор 5-альфа-редуктазы Пенестер (финастерид) в дозе 5 мг (одна таблетка в день в течение 58 дней) и альфа-адреноблокатор Фокусин (тамсулозин) в дозе 0,4 мг (одна таблетка в день) для профилактики острых задержек мочеиспускания. Пациенты второй группы принимали только Фокусин. По разным причинам (в основном из-за успеха консервативной терапии) из исследования выбыли 16 па-

урология

² McConnell J.D., Bruskewitz R., Walsh P. 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. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group // N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 338. № 9. P. 557–563.

³ Fwu C.W., Eggers P.W., Kaplan S.A. et al. Long-term effects of doxazosin, finasteride and combination therapy on quality of life in men with benign prostatic hyperplasia // J. Urol. 2013. Vol. 190. № 1. P. 187–193.

⁴ Мартюв А.Г., Меринов Д.С., Корниенко С.И. и др. Послеоперационные урологические осложнения трансуретральных электрохирургических вмешательств на предстательной железе по поводу аденомы // Урология. 2006. № 3. С. 25–32.



циентов в первой группе и пять из второй группы. Согласно результатам исследования, применение финастерида и тамсулозина перед ТУР простаты позволило статистически достоверно снизить показатели интраоперационной кровопотери. В результате при статистически недостоверном различии в массе резецированной ткани и времени операции снизился объем ирригационной жидкости, необходимый для выполнения пособия, сократились сроки функционирования промывной системы, уменьшились сроки дренирования мочевого пузыря уретральным катете-

ром, что привело к сокращению пребывания пациентов в стационаре. При этом наибольшая эффективность терапии отмечена в первой группе пациентов, получавших комбинацию препаратов Пенестер и Фокусин. Кроме того, у пациентов на комбинированной терапии отсутствовали лабораторные признаки ТУР-синдрома, им не проводили гемотрансфузию и экстренную операцию по поводу раннего послеоперационного кровотечения. При выполнении резекции ткани сохранялась хорошая эндоскопическая видимость, ткани меньше кровоточили из-за от-

сутствия диффузной кровоточивости. Благодаря хорошей визуализации удавалось поддерживать высокую скорость удаления тканей с минимальным риском повреждения устьев мочеточников, наружного сфинктера и перфорации простаты. Таким образом, применение ингибиторов 5-альфа-редуктазы в течение не менее двух месяцев перед планируемой операцией способствовало уменьшению кровопотери, сокращению времени операции и уменьшению количества осложнений, что позволяет значительно расширить показания к ТУР при ДГПЖ больших размеров.



Профессор, д.м.н.
Е.С. Шпил'ня

Диагностика и лечение пациента с симптомами нижних мочевыводящих путей – выбор на основе современных клинических рекомендаций

Профессор кафедры урологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, д.м.н. Евгений Семенович ШПИЛЕНЯ предложил разобрать клинический случай с позиции современных клинических рекомендаций по диагностике и лечению пациентов с СНМП. За медицинской помощью обратился пациент 60 лет с жалобами на затрудненное мочеиспускание, вялую струю мочи, учащенное до двух раз ночное мочеиспускание, снижение либидо. Больной страдает умеренными СНМП в течение двух лет. Ранее к урологу не обращался, само-

стоятельно принимал фитопрепараты. По данным пальцевого ректального обследования, простата увеличена, эластической консистенции, междолевая бороздка сглажена. IPSS – 16 баллов, индекс качества жизни (Quality of Life – QoL) – 4 балла, уровень ПСА – 2,23 нг/мл. Результаты трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) предстательной железы: объем – 46 см³, средняя доля не выражена, остаточная моча – 50 мл, Q_{max} – 10,7 мл/с. Общий анализ мочи – норма. Следует отметить, что СНМП имеют многофакторную этиологию. Результаты наблюдений показывают, что 49% мужчин в возрасте 61–70 лет обращались к врачу с жалобами на умеренные или тяжелые стрессовые недержания мочи. Чаще всего к стрессовому недержанию мочи приводят ночная полиурия, гиперактивный мочевого пузыря и прежде всего ДГПЖ⁵.

Решение об оперативном или консервативном лечении должно приниматься на основании детального обследования больного с применением широкого спектра диагностических технологий. Современный алгоритм первичного обследования мужчин с симптомами стрессового недержания мочи и ДГПЖ, основанный на европейских рекомендациях, включает подробное изучение анамнеза, стандартизованную оценку симптомов и качества жизни, физикальное обследование, дневники мочеиспускания, урофлоуметрию, ультразвуковое исследование, лабораторные тесты (анализ мочи, креатинин сыворотки крови, ПСА), определение остаточного объема мочи и по специальным показаниям – исследование «давление – отток» и эндоскопию¹. Своевременные диагностические мероприятия у пациентов с нарушением мочеиспускания и изменениями в предстательной железе позволяют выявить

⁵ Naslund M.J., Gilsean A.W., Midkiff K.D. et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms and prostate enlargement in the primary care setting // Int. J. Clin. Pract. 2007. Vol. 61. № 9. P. 1437–1445.



Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

все известные факторы прогрессии заболеваний. В связи с этим возникает вопрос о необходимости проведения дополнительного обследования эректильной функции пациента. По мнению большинства экспертов, контроль сексуальной дисфункции у больных с СНМП должен осуществляться на этапе первичного обследования с помощью специальных опросников.

По данным исследования MSAM-7, в котором приняли участие более 12 тыс. мужчин 50–80 лет из семи стран, половая активность снижается с утяжелением СНМП вне зависимости от возраста⁶. В рассматриваемом клиническом случае обследование половой функции пациенту не проводилось.

Согласно современным рекомендациям Европейской ассоциации урологов, консервативная терапия пациентов с СНМП и ДГПЖ включает применение альфа-адреноблокаторов, ингибиторов 5-альфа-редуктазы, а также их комбинаций, антагонистов мускариновых рецепторов (М-холиноблокаторов), ингибиторов фосфодиэстеразы пятого типа (ФДЭ-5), бета-3-агонистов¹. Выбор метода лечения пациентов с ДГПЖ определяется симптомами заболевания и степенью их выраженности. Пациенты со слабовыраженными симптомами, а также с симптомами средней и высокой степени выраженности, но не оказывающими существенного влияния на их качество жизни, должны быть выделены

в группу активного наблюдения и выжидания. Среди рекомендаций – изменение образа жизни (отказ от кофеина, алкоголя, анализ принимаемых лекарств, лечение поносов и запоров) и тренировка мочевого пузыря.

На сегодняшний день наиболее широкое распространение в клинической практике лечения пациентов с СНМП/ДГПЖ получили альфа-адреноблокаторы. Так, по данным наблюдательного исследования, 48% из 1098 мужчин с ДГПЖ по назначению терапевта принимали альфа-адреноблокаторы⁷. В другом проспективном контролируемом исследовании препараты этой группы использовали 52% из 849 мужчин, получающих медикаментозную терапию ДГПЖ по назначению уролога⁸. Корейские ученые также подтвердили, что в большинстве случаев (60%) урологи и врачи общей практики назначают пациентам с ДГПЖ монотерапию альфа-адреноблокаторами⁹.

Исследования популярности различных лекарственных препаратов для медикаментозной терапии ДГПЖ в России показывают, что в последние годы возросла частота применения альфа-адреноблокаторов (с 14% в 2005 г. до 54% в 2015 г.), ингибиторов 5-альфа-редуктазы (с 2 до 10%). Популярность препаратов растительного происхождения, наоборот, значительно снизилась – с 84 до 36%.

Самым часто принимаемым альфа-адреноблокатором в мире,

в том числе и в России, является тамсулозин – суперселективный препарат этого класса. Благодаря фармакокинетическим свойствам тамсулозин характеризуется существенно меньшей частотой развития сердечно-сосудистых осложнений, чем его предшественники, что особенно важно для лечения больных пожилого возраста. Накопленный опыт клинических исследований свидетельствует, что тамсулозин способствует расслаблению гладких мышц шейки мочевого пузыря, уретры и предстательной железы, уменьшая тем самым СНМП. В ходе многоцентрового открытого исследования по оценке эффективности и безопасности тамсулозина (Фокусин) в течение 45 дней с участием 493 мужчин в возрасте старше 45 лет с умеренной и тяжелой степенью ДГПЖ показано существенное уменьшение выраженности СНМП и улучшение качества жизни на фоне терапии тамсулозином. Тамсулозин демонстрирует наиболее благоприятный профиль безопасности среди всех препаратов своей группы^{10, 11}.

В рассматриваемом клиническом случае пациенту был назначен тамсулозин в дозе 0,4 мг один раз в день. Спустя месяц после начала терапии отмечено уменьшение выраженности СНМП: IPSS – 8 баллов, QoL – 2 балла. По данным урофлоуметрии, Q_{max} – 14,4 мл/с. В течение шести месяцев динамического наблюдения у пациента на фоне терапии тамсулозином сохранялось ста-

урология

⁶ Rosen R., Altwein J., Boyle P. et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7) // Eur. Urol. 2003. Vol. 44. № 6. P. 637–649.

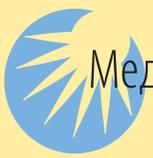
⁷ Fourcade R.O., Lacoïn F., Rouprêt M. et al. Outcomes and general health-related quality of life among patients medically treated in general daily practice for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia // World J. Urol. 2012. Vol. 30. № 3. P. 419–426.

⁸ Nickel J.C., Downey J., Bénard F. et al. The Canadian benign prostatic hyperplasia audit study (CanBas) // Can. Urol. Assoc. J. 2008. Vol. 2. № 4. P. 367–373.

⁹ Park J., Lee Y.J., Lee J.W. et al. Comparative analysis of benign prostatic hyperplasia management by urologists and nonurologists: a Korean nationwide health insurance database study // Korean J. Urol. 2015. Vol. 56. № 3. P. 233–239.

¹⁰ Flannery M.T., Ramsdell J., Ranhosky A. et al. Efficacy and safety of tamsulosin for benign prostatic hyperplasia: clinical experience in the primary care setting // Curr. Med. Res. Opin. 2006. Vol. 22. № 4. P. 721–730.

¹¹ Schulman C.C. Tamsulosin modified release and oral controlled absorption system in the management of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia // Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2008. Vol. 4. № 6. P. 771–782.



Комбинированная терапия (альфа-адреноблокатор и ингибитор 5-альфа-редуктазы) – оптимальный метод лечения с высоким уровнем доказательности у пациентов высокого риска прогрессирования ДГПЖ со среднетяжелыми и тяжелыми СНМП (IPSS > 12 баллов), старше 50 лет, объемом простаты более 40 см³

бильное состояние. При повторном обследовании через два года после начала терапии альфа-1-адреноблокатором у больного имела место прогрессия СНМП: IPSS – 20 баллов, QoL – 4 балла. Объем предстательной железы – 62 см³, остаточной мочи – 100 мл. По данным урофлоуметрии, показатели Q_{\max} – 7,2 мл/с. ПСА – 2,52 нг/мл. Пациенту была назначена комбинированная терапия препаратами Пенестер (финастерид) в дозе 5 мг и Фокусин (тамсулозин) в дозе 0,4 мг. Клинические исследования представили доказательства преимуществ комбинированной терапии альфа-адреноблокаторами и ингибиторами 5-альфа-редуктазы при СНМП/ДГПЖ у больных со среднетяжелыми и тяжелыми симптомами. Между тем при разработке тактики лечения следует учитывать необходимость длительных курсов терапии ингибиторами 5-альфа-редуктазы. Клинический эффект этого класса препаратов доказан при лечении на протяжении минимум 6–12 месяцев. При сроках терапии два – четыре года IPSS снижается на 15–30%, объем простаты – на 18–28%, а Q_{\max} повышается на 1,2–2 мл/с. Таким образом, оптимальных результатов можно добиться только при дли-

тельной (многолетней) терапии. Российские клинические рекомендации сообщают о необходимости назначения ингибиторов 5-альфа-редуктазы пациентам с ДГПЖ с объемом предстательной железы 40 см³ и более или повышенным значением ПСА (> 1,4–1,6 нг/мл) пожизненно для предотвращения хирургической операции¹². Блокируя 5-альфа-редуктазу, финастерид и дутастерид снижают концентрацию дигидротестостерона, индуцируют апоптоз простатических эпителиальных клеток, при длительном применении уменьшают объем простаты и увеличивают пиковую скорость мочеиспускания, таким образом устраняя механический компонент обструкции при ДГПЖ.

Далее докладчик акцентировал внимание слушателей на проблеме снижения либидо и ослабления эректильной функции у пациентов, получающих лечение по поводу СНМП/ДГПЖ. Согласно данным исследования CombAT, комбинированная терапия дутастеридом и тамсулозином не только обеспечивала более значимое уменьшение выраженности симптомов ДГПЖ по сравнению с монотерапией, но и чаще сопровождалась возникновением ряда нежелательных эффектов¹³. Среди них самыми распространенными были эректильная дисфункция, ретроградная эякуляция, снижение либидо, неспособность к эякуляции, уменьшение объема спермы, потеря либидо. Однако за четыре года исследования частота возникновения нежелательных явлений в сексуальной сфере снизилась во всех группах пациентов.

В представленном клиническом наблюдении на контрольном обследовании через шесть месяцев терапии пациент жаловался на снижение либидо,

ослабление эрекции и снижение частоты возможных половых контактов до одного раза в неделю. Международный индекс эректильной функции (МИЭФ) – 17 баллов.

Больному в добавление к комбинированной терапии препаратами Пенестер и Фокусин был назначен ингибитор ФДЭ-5 тадалафил в дозе 5 мг через день. Через месяц пациент был обследован повторно: привычный режим половой жизни восстановлен, МИЭФ – 23 балла. Было рекомендовано продолжить прием ингибитора ФДЭ-5 в дополнение к основной комбинированной терапии в течение пяти месяцев. В ходе обследования через шесть месяцев пациент жалоб на нарушение состояния не предъявлял. IPSS – 8 баллов, QoL – 2 балла. Объем предстательной железы – 42 см³, остаточной мочи нет. По данным урофлоуметрии, Q_{\max} – 14,1 мл/с. Уровень ПСА – 1,3 нг/мл. Пациент отказался от приема ингибитора ФДЭ-5. МИЭФ – 23 балла (эректильная дисфункция отсутствует).

Подводя итог, профессор Е.С. Шпиленя подчеркнул необходимость продолжения активного ведения пациента с ДГПЖ с комбинированной терапией альфа-адреноблокатором и ингибитором 5-альфа-редуктазы для снижения риска прогрессирования заболевания. Использование комбинированной терапии у пациентов высокого риска прогрессирования со среднетяжелыми и тяжелыми симптомами (IPSS > 12 баллов), старше 50 лет, объемом простаты более 40 см³ – оптимальный метод с высоким уровнем доказательности. Кроме того, препараты Пенестер и Фокусин в терапии пациентов с ДГПЖ не только эффективны и безопасны, но и экономически выгодны по сравнению с другими препаратами этих групп.

¹² Урология. Российские клинические рекомендации / под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.

¹³ Roehrborn C.G., Siami P., Barkin J. et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study // Eur. Urol. 2010. Vol. 57. № 1. P. 123–131.



Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

Современные аспекты диагностики и лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы

По словам д.м.н., профессора кафедры урологии и хирургической андрологии РМАНПО, заведующего урологическим отделением городской клинической больницы им. С.П. Боткина Евгения Ибадовича ВЕЛИЕВА, наиболее часто расстройства мочеиспускания обусловлены ДГПЖ. ДГПЖ – широко распространенное заболевание среди мужчин среднего и пожилого возраста и является не только медицинской, но и экономической проблемой.

Как показывают эпидемиологические исследования, СНМП преобладают и прогрессивно нарастают с возрастом. У мужчин старшего возраста объем предстательной железы увеличивается на 2–2,5% в год. Данные аутопсий свидетельствуют о том, что признаки ДГПЖ обнаруживаются у 8% мужчин в возрасте 40 лет и около 80% мужчин старше 80 лет. Кроме того, имеет значение семейный анамнез. Так, при наличии прямого родственника с ДГПЖ риск возникновения этого заболевания возрастает в 4 раза, брата – в 6 раз. Мужчины в возрасте до 60 лет с оперируемой ДГПЖ в 50% случаев имеют наследственную отягощенность¹⁴. Немаловажный фактор риска развития ДГПЖ и ее осложнений – образ жизни (питание, физическая активность, вредные привычки). Более высокая частота СНМП отмечалась у мужчин с неправильным питанием и низкой физической активностью. Метаболический синдром также значительно повышает риск СНМП¹⁵. В настоящее время обсуждается роль воспаления в развитии ДГПЖ. Установлено, что ДГПЖ возникает на фоне инфекций, ауто-

иммунных реакций, ожирения. Однако крупные исследования, доказывающие роль воспаления в развитии ДГПЖ, отсутствуют.

В ряде работ продемонстрировано, что гистопатологическое воспаление часто связано с повышением уровня ПСА в биоптатах предстательной железы. Однако нельзя выявить значимую корреляцию между уровнем ПСА и гистологическим острым и хроническим воспалением. Адекватная связь между воспалением в тканях и изменением IPSS отсутствует. Роль гистопатологического воспаления в патогенезе ДГПЖ остается неясной.

Существуют различные патогенетические теории развития ДГПЖ. Большая роль в развитии ДГПЖ отводится стромальной и железистой пролиферации в периуретральной зоне предстательной железы, связанной с замедленным апоптозом (отсутствием программируемой клеточной гибели) и повышенной пролиферацией клеток, что ведет к увеличению абсолютно объема аденоматозной ткани. Анатомические факторы влияют на лечение и прогноз терапии больных с ДГПЖ. Общий объем предстательной железы коррелирует с тяжестью СНМП при ДГПЖ. При оценке качества мочеиспускания имеют значение такие анатомические факторы, как толщина периферической зоны предстательной железы, интравезикальная простатическая протрузия, ангуляция простатической уретры и др. Согласно теории PCAR, наблюдается «стремление» предстательной железы принять максимально близкую к шару форму. При этом происходит повышение давления в транзитной зоне, приводящее к истончению перифери-



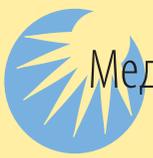
Профессор, д.м.н.
Е.И. Велиев

ческой зоны железы. Обсуждается возможность измерения толщины периферической зоны предстательной железы и использование отношения ее к объему как дополнительных критериев диагностики заболеваний предстательной железы. Периферическая зона предстательной железы не подвергается возрастной гипертрофии. Толщина периферической зоны обратно пропорциональна внутрипростатическому давлению и коррелирует с Q_{max} . Таким образом, толщина периферической зоны у мужчин с СНМП/ДГПЖ клинически значима для определения ответа на терапию и прогрессии заболевания¹⁶. Фармакотерапия ДГПЖ направлена на улучшение качества жизни пациентов посредством уменьшения степени СНМП и предотвращения возможных осложнений. В настоящее время с этой целью используются различные классы лекарственных препаратов, в том числе ингибиторы 5-альфа-редуктазы. В исследованиях широко изучены их побочные эффекты. Тем не менее актуальными остаются вопросы, касающиеся состояния пациента после отмены препарата, например, персистенции или разрешения сексуальных расстройств, тяжести побочных эффектов, ин-

¹⁴ Lim K.B. Epidemiology of clinical benign prostatic hyperplasia // Asian J. Urol. 2017. Vol. 4. № 3. P. 148–151.

¹⁵ Parsons J.K., Sarma A.V., McVary K., Wei J.T. Obesity and benign prostatic hyperplasia: clinical connections, emerging etiological paradigms and future directions // J. Urol. 2009. Vol. 182. № 6. Suppl. P. S27–S31.

¹⁶ Kwon J.K., Han J.H., Choi H.C. et al. Clinical significance of peripheral zone thickness in men with lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia // BJU Int. 2016. Vol. 117. № 2. P. 316–322.



терпретации базы данных с прекращением лечения и др.

Известно, что 5-альфа-редуктаза первого типа обладает незначительной активностью в тканях простаты и представлена в основном в коже и печени, а 5-альфа-редуктаза второго типа локализуется чаще всего в предстательной железе. Оба изоэнзима определяются в нормальной простатической ткани, но при ДГПЖ отмечается их гиперэкспрессия, что приводит к гиперплазии стромальных и эпителиальных клеток в транзиторной зоне и парауретральных железах. При ДГПЖ происходит в основном гиперэкспрессия 5-альфа-редуктазы второго типа. Поэтому для лечения этих состояний патогенетически оправданно назначение ингибиторов 5-альфа-редуктазы. Сейчас на фармацевтическом рынке зарегистрированы два ингибитора 5-альфа-редуктазы – финастерид и дутастерид. Несмотря на то что оба препарата обладают сходным механизмом действия, они имеют некоторые фармакологические и клинические особенности.

В экспериментальных исследованиях изучено влияние 5-альфа-редуктазы первого типа на чувствительность к инсулину. Было показано, что 5-альфа-редуктаза связывается со всеми стероидами, наряду с тестостероном и его производными, благодаря низкой специфичности в соединении и высокой аффинности к жирорастворимым белкам. Исследователями выдвинута гипотеза о том, что ингибирование рецепторов 5-альфа-редуктазы первого типа уменьшает чувствительность к инсулину. При этом дутастерид в сравнении с финастеридом значительно снизил распределение глюкозы в тканях при введении высоких доз инсулина, что привело к уменьшению чувствительности

к последнему. Кроме того, в ходе исследования отмечено влияние 5-альфа-редуктазы на телосложение и жировую ткань. В группе дутастерида зарегистрировано повышение массы жировой ткани относительно групп финастерида и тамсулозина. Оценка влияния препаратов на стероидный профиль показала, что дутастерид и финастерид снижают концентрацию дигидротестостерона. Это приводит к понижению экскреции метаболитов андрогенов и глюкокортикостероидов. Таким образом, было продемонстрировано увеличение жировой ткани и снижение чувствительности к инсулину при применении ингибиторов 5-альфа-редуктазы первого и второго типов – дутастерида (но не финастерида), несмотря на одинаковое влияние на обмен стероидов. Авторами сделан вывод о необходимости последующего сравнения влияния метаболического синдрома на развитие ДГПЖ и возникновение метаболического синдрома на фоне терапии ингибиторами 5-альфа-редуктазы¹⁷.

В 12-месячном сравнительном исследовании эффективности финастерида и дутастерида EPICS пациенты с симптомами ДГПЖ старше 50 лет были рандомизированы в группы финастерида и дутастерида¹⁸. После года терапии средний объем простаты уменьшился в обеих группах. Не выявлено статистически достоверного отличия в улучшении по шкале IPSS и увеличении Q_{max} между группами.

В другом исследовании выполнен ретроспективный анализ пятилетней безопасности и эффективности монотерапии ингибиторами 5-альфа-редуктазы дутастеридом и финастеридом у пациентов с ДГПЖ и объемом простаты более 30 мл¹⁹. Критериями сравнения эффектив-

ности препаратов явились показатели IPSS, Q_{max} , объем резидуальной мочи, уровень ПСА и объем предстательной железы. Критерии сравнения безопасности – изменения в шкале МИЭФ, побочные эффекты. Интервалы сравнения: три месяца, один год, далее – раз в год. Результаты ретроспективного анализа продемонстрировали, что финастерид (5 мг) в большей мере влияет на снижение интрапростатической концентрации дигидротестостерона и уменьшает стимуляцию предстательной железы. И дутастерид, и финастерид улучшали качество мочеиспускания у пациентов с ДГПЖ, как правило, за счет снижения уровня внутрипростатической концентрации дигидротестостерона. Преимущественное влияние дутастерида на сывороточный дигидротестостерон не имело дополнительной роли в лечении ДГПЖ. Изменения показателей IPSS, Q_{max} , объема простаты, уровня ПСА были равными в обеих группах через пять лет наблюдения. Отказ от приема препаратов в связи с эректильной дисфункцией, нарушением эякуляции и снижением либидо значительно чаще встречался у пациентов, принимающих дутастерид. Частота побочных эффектов (нагрубание и боли в молочной железе) была выше также в группе дутастерида. Пациенты, получающие дутастерид, продемонстрировали заметное снижение показателей МИЭФ через пять лет после терапии в сравнении с начальными значениями. Значительная доля пациентов прекратила прием препаратов до пятого года наблюдения. Продолжили лечение 57,4% больных в группе финастерида, 42,5% – в группе дутастерида.

В настоящее время общепринятой тактикой терапии СНМП/ДГПЖ

¹⁷ Upreti R., Hughes K.A., Livingstone D.E. et al. 5 α -reductase type 1 modulates insulin sensitivity in men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 99. № 8. P. E1397–1406.

¹⁸ Nickel J.C., Gillling P., Tammela T.L. et al. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS) // BJU Int. 2011. Vol. 108. № 3. P. 388–394.

¹⁹ Kaplan S.A., Chung D.E., Lee R.K. et al. A 5-year retrospective analysis of 5 α -reductase inhibitors in men with benign prostatic hyperplasia: finasteride has comparable urinary symptom efficacy and prostate volume reduction, but less sexual side effects and breast complications than dutasteride // Int. J. Clin. Pract. 2012. Vol. 66. № 11. P. 1052–1055.



Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

считается комбинированное лечение, что обусловлено результатами клинических исследований. Применение альфа-адреноблокаторов и ингибиторов 5-альфа-редуктазы в комбинации позволяет сочетать фармакологические эффекты этих классов лекарственных препаратов. Однако ингибиторы 5-альфа-редуктазы должны назначаться в течение длительного времени для достижения клинического эффекта, в то время как максимальная эффективность альфа-адреноблокаторов наступает в течение нескольких недель.

Проведено проспективное сравнительное исследование с целью оценить эффект при переходе с комбинированной терапии альфа-адреноблокатором и ингибитором 5-альфа-редуктазы на монотерапию ингибитором 5-альфа-редуктазы. Кроме того, изучались факторы, которые могут быть причиной развития побочных эффектов после перехода на монотерапию²⁰. Анализ эффективности

включал 57 пациентов с ДГПЖ на комбинированной терапии и 60 пациентов на монотерапии. После перехода на монотерапию дутастеридом у пациентов с более высоким индексом массы тела значительно ухудшились СНМП. Никаких существенных различий в субъективных симптомах инфравезикальной обструкции между группами не было. Установлено, что значимыми факторами риска, ухудшающими качество мочеиспускания после отмены альфа-адреноблокатора у пациентов с ДГПЖ, являются повышенные масса тела и индекс массы тела.

В исследовании SMART изучали эффективность комбинированной терапии дутастеридом и тамсулозином и влияние на СНМП отмены тамсулозина через 24 недели лечения. После отмены альфа-адреноблокатора почти три четверти пациентов не жаловались на усиление СНМП. Однако, по мнению авторов, переходить на монотерапию ингибитором 5-альфа-редуктазы

через 24 недели преждевременно, так как не был достигнут максимальный эффект. Улучшение показателей IPSS и инфравезикальной обструкции достигается через два месяца, прогрессируя к 12-му месяцу.

Результаты исследований позволяют сделать вывод, что у пациентов с легкими и умеренными СНМП через шесть – девять месяцев лечения возможен переход на монотерапию ингибитором 5-альфа-редуктазы, в то время как у пациентов с ДГПЖ с тяжелыми СНМП целесообразно проводить длительную комбинированную терапию²¹.

Подводя итог, профессор Е.И. Велиев отметил, что в последние годы медикаментозная терапия ДГПЖ находит все более широкое применение. Однако необходимо дальнейшее изучение эффективности и безопасности различных методов терапии для разработки и внедрения инновационных препаратов, предназначенных для лечения пациентов с ДГПЖ.

Заключение

Традиционно в консервативной терапии ДГПЖ используют два класса препаратов: альфа-адреноблокаторы и ингибиторы 5-альфа-редуктазы.

Пенестер (финастерид) – ингибитор 5-альфа-редуктазы преимущественно второго типа, предназначен для лечения ДГПЖ и профилактики урологических осложнений. Это один из наиболее широко применяемых и изученных препаратов для патогенетической терапии ДГПЖ. Пенестер способствует снижению частоты возникновения острой задержки мочи, улучшению симптоматики ДГПЖ, устойчивому уменьшению объема предстательной железы, стабильному увеличению скорости тока мочи, а также

снижению риска необходимости хирургического вмешательства.

Фокусин (тамсулозин) представляет собой альфа-адреноблокатор, который избирательно и конкурентно блокирует постсинаптические альфа-1А-адренорецепторы гладкой мускулатуры предстательной железы, шейки мочевого пузыря и простатической части уретры и альфа-1D-адренорецепторы мочевого пузыря. В результате снижается тонус гладкой мускулатуры предстательной железы, шейки мочевого пузыря и простатической части уретры, улучшается функция детрузора, уменьшаются симптомы обструкции и раздражения, связанные с ДГПЖ. Поскольку тамсулозин имеет 20-кратную селек-

тивность в отношении альфа-1А-адренорецепторов, он значительно реже, чем его предшественники, вызывает развитие сердечно-сосудистых осложнений. Препарат Фокусин показан для лечения функциональных расстройств при ДГПЖ. Фокусин может применяться как в качестве монотерапии, так и в сочетании с ингибиторами 5-альфа-редуктазы.

По данным клинических исследований, совместный прием альфа-адреноблокаторов и ингибиторов 5-альфа-редуктазы приводит к клинически значимому улучшению качества жизни пациентов, снижению выраженности СНМП, снижает объем остаточной мочи. Комбинированная терапия препаратами Пенестер и Фокусин может быть рекомендована для лечения пациентов с риском прогрессии ДГПЖ. ☺

²⁰ Matsukawa Y., Takai S., Funahashi Y. et al. Effects of withdrawing α 1-blocker from combination therapy with α 1-blocker and 5 α -reductase inhibitor in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: a prospective and comparative trial using urodynamics // J. Urol. 2017. Vol. 198. № 4. P. 905–912.

²¹ Barkin J., Guimaraes M., Jacobi G. et al. Alpha-blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride // Eur. Urol. 2003. Vol. 44. № 4. P. 461–466.

Урология