

СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ АДЕНОМЫ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Проф. А. С. ПЕРЕВЕРЗЕВ

CONTEMPORARY TRENDS IN PHARMACOTHERAPY FOR PROSTATE ADENOMA

A. S. PEREVERZEV

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Рассмотрены новые направления в предупреждении и лечении начальных стадий и острой задержки мочи вследствие увеличения предстательной железы. Сделан акцент на изменении тактики лечения пациентов с возрастными нарушениями акта мочеиспускания.

Ключевые слова: симптомы нижних мочевых путей, доброкачественное увеличение предстательной железы, альфа-1-блокаторы, ингибиторы 5-альфа-редуктазы.

New trends in prevention and treatment of initial stages and acute urine retention due to prostate enlargement are discussed. The changes in the treatment tactics of the patients with age-related disorders of micturition are emphasized.

Key words: signs of lower urinary tract, benign prostate enlargement, alpha-1-blockers, inhibitors of 5-alpha-reductase.

В большинстве урологических стационаров пациенты — в основном мужчины пожилого возраста, у которых преобладают проявления симптомов нижних мочевых путей (СНМП). Последние характеризуются увеличением частоты мочеиспускания, особенно в ночное время, наличием императивных позывов, эпизодами недержания мочи, которые относятся к группе раздражительных или ирритативных симптомов. При этом имеет место также затрудненное мочеиспускание, истончение струи мочи, неполное опорожнение мочевого пузыря и продолжительный период ожидания перед началом акта мочеиспускания. Отмеченные расстройства ассоциируются в основном с развитием доброкачественного увеличения предстательной железы, для которого еще не подобрано адекватное название. Термин «доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ)» является неправильным, хотя более привычный и понятный термин «аденома предстательной железы» (АПЖ) также не совсем отражает морфологическую и клиническую суть заболевания.

Используя термин «доброкачественный простатический синдром» (ДПС), мы в какой-то мере пытаемся найти компромисс в адекватности обозначения этого распространенного заболевания.

Многочисленными эпидемиологическими исследованиями показана преимущественная частота ДПС у мужчин старше 60 лет. В основе заболевания лежит увеличение стромального и железистого компонентов с поражением переходной и периуретральной зон, которые обнаруживаются практически у каждого мужчины с сохраненной функцией яичек, способных продуцировать андрогены. Активная продукция тестостерона, помимо возраста, играет ключевую роль в развитии ДПС.

Известно, что предстательная железа, имея сетчатую структуру, состоит из встроенных в строму железистых элементов, реагирующих на андрогены выраженным ростом. Свободный плазматический тестостерон, поступая в клетки предстательной железы, под влиянием 5-альфа-редуктазы на 90 % превращается в дигидротестостерон (ДГТ). Процесс превращения андрогена в ДГТ необратим, а его действие, основанное на связи с ядерными рецепторами, вызывает усиленный рост стромального компонента.

В клиническом плане обструктивный комплекс расстройств определяется объемом ткани простаты вследствие прогрессирующей пролиферации и увеличения размера простаты с последующим затруднением оттока мочи в простатическом отделе уретры. Если в норме соотношение стромы и эпителия составляет 2:1, то при ДПС оно может увеличиваться до 5:1. Поэтому использование ингибиторов 5-альфа-редуктазы (проскар или аводарт) является рациональным, в особенности для редукции статического компонента, вызывающего механическую обструкцию в регионе шейки мочевого пузыря. Тем не менее следует заметить, что увеличение предстательной железы не ассоциируется только с высоким уровнем ДГТ. Парадокс продолжающегося простатического роста у пациентов со сниженным уровнем тестостерона заключается в том, что и другие компоненты, секретируемые яичками, могут стимулировать увеличение железы, связанные с возможным повышением чувствительности простатических клеток к минимальным концентрациям андрогенов. На процессы увеличения простатической массы влияет синергизм эстроген-андрогенов, равно как и увеличение стромальных клеток на эпителиальный рост и функцию,

осуществляемые посредством высвобождения специфических факторов роста [1].

В исследованиях последних лет [2] отмечается возможность нарушения баланса между уровнем отмирания (апоптоз-запрограммированная клеточная смерть) простатических клеток и уровнем репликации, вызванного гормональными факторами, факторами роста и онкогенами. Играет роль также и воспалительный процесс. Динамический компонент, в отличие от статического, зависит от тонуса гладких мышц простаты, которые иннервируются симпатическими нервными волокнами. Гладкая мускулатура локализуется приблизительно в 39% в эпителиальном пространстве и на 51% представлена в общем стромальном объеме ДПС [3].

Альфа-адренорецепторы являются основными рецепторами стромальных клеток, тогда как альфа2-адренорецепторы находятся в эпителиальных клетках и кровеносных сосудах. Преобладание альфа1-адренорецепторов в предстательной железе служит основанием для использования ингибиторов альфа1-адренорецепторов в лечении нарушений мочеиспускания.

Мышечный каркас мочевого пузыря обуславливает еще один из факторов, который оказывает влияние на развитие симптомов. Непроизвольные сокращения детрузора наблюдаются более чем у 50% больных с ДПС. Нестабильность детрузора и императивная пузырная сократительность входят в понятие гиперактивности и могут относиться к симптомам декомпенсации или возрастных изменений мочевого пузыря — *die alternde Blasé* [4].

Увеличение осведомленности о множественности причин СНМП стало причиной для изменения схем лечения пациентов с такими симптомами.

На протяжении последних двух десятилетий четко прослеживается смена парадигмы в лечении АПЖ. Цель современных методов лечения состоит, с одной стороны, в умении ослабить выраженность симптомов заболевания и тем самым улучшить показатели качества жизни. С другой стороны, еще одной важной целью лечения является остановка или хотя бы замедление роста аденоматозных узлов. Эти положительные эффекты лечения должны находиться в равновесии с возможными негативными последствиями фармакологического лечения.

Указанное положение привело не только к снижению числа открытых аденомэктомий (позадилонной и чрезпузырной), но и к уменьшению трансуретральных резекций простаты (ТУР), выполняемых с целью облегчения простатической обструкции.

Приведенные сведения и повседневный анализ клинической практики позволили нам выделить 4 группы пациентов с АПЖ, выбор медикаментозного лечения которых определяется клиническими проявлениями и соотносится с результатами тщательного обследования.

Первую группу составляют пациенты, у которых традиционное лечение начинается с наблюдения и простых рекомендаций по рационализации режима жизни. К ним относятся советы уменьшить или полностью исключить употребление пива и алкогольных напитков, совершать регулярные прогулки. «Осторожное выжидание» оправдано до тех пор, пока симптомы не станут причиной неадекватности.

Вторая группа представлена лицами, у которых преобладают раздражительные симптомы, в первую очередь учащение и императивность мочеиспускания. У таких пациентов оправдана терапия первой линии — ее предпочитают как врачи, так и больные, поскольку по своей природе такое лечение является обратимым и неинвазивным. Группа авторов [5] впервые сообщила о существовании адренергических и холинергических рецепторов в предстательной железе, ее капсуле и шейке мочевого пузыря. Последующие интенсивные исследования увенчались синтезом многих адреноблокаторов, из которых наиболее селективным оказался тамсулозин (омник).

Альфа1-адреноблокаторы расслабляют гладкие мышцы в предстательной железе и шейке мочевого пузыря путем блокады симпатических адренергических рецепторов. Научным обоснованием применения альфа1-блокаторов служат наблюдения, указывающие на то, что сокращение гладких мышц простаты является результатом альфа-рецептор-медиированной симпатической стимуляции. Как известно, такие сокращения могут затруднять отток мочи и стать причиной выраженных дизурических расстройств, а применение антагонистов альфа-рецепторов приводит к релаксации гладких мышц простаты.

Наиболее мощным альфа1-адреноблокатором является тамсулозин (омник). Одной из уникальных особенностей тамсулозина является его специфичность в отношении адренорецепторов альфа1а, причем сродство к рецепторам альфа1а в 8–38 раз выше, чем к другим адренорецепторам [6]. Наши клинические наблюдения показали эффективность и безопасность этого препарата, а также его способность оказывать положительное действие в течение более года регулярного приема. Максимальное улучшение струи мочи наблюдается через 4–8 ч после первого приема, а выраженное облегчение симптоматики наступает через 2 нед. Столь выраженный эффект позволил рекомендовать прием тамсулозина лицам с угрозой острой задержки мочи, о чем пойдет речь ниже. Рекомендуемая доза 0,4 мг оказалась хорошо переносимой, не вызывая выраженных побочных реакций. Даже у пациентов преклонного возраста, у которых возможности динамической адаптации меньше из-за ортостатического напряжения и пониженной эластичности стенок сосудов, осложнения возникали редко и не потребовали отмены лечения.

Третья группа состоит из пациентов, у которых основным направлением в лечении является

подавление андрогенной стимуляции роста простаты. Иными словами, терапевтические усилия сосредоточиваются на уменьшении роста аденоматозных узлов. Эти лица страдают обструктивными проявлениями, и первым препаратом в их лечении, нашедшим широкое применение в Украине, явился финастерид (проскар). В настоящее время имеется не менее эффективный аденостерид-здоровье, производства Харьковского завода «Здоровье», намного более дешевый и удобный в приеме.

Научным обоснованием применения финастерида послужило открытие, что у мужчин с врожденным дефицитом 5-альфа-редуктазы (фермента, превращающего тестостерон в дигидротестостерон) предстательная железа не определяется. У мужчин, кастрированных до наступления половой зрелости, АПЖ не развивается. Тестостерон превращается в ДГТ под воздействием энзима 5-альфа-редуктазы. Известны два изoenзима — тип II обнаруживается в основном в простате, тогда как тип I — в экстрапростатических тканях. Попытки найти селективный ингибитор 5-альфа-редуктазы привели к созданию финастерида, вещества, конкурентного типу II 5-альфа-редуктазы. Лечение этим препаратом приводит к уменьшению содержания ДГТ в сыворотке крови на 80–90% [7]. При этом финастерид не снижает уровень ДГТ до кастрационных показателей, поскольку циркулирующий тестостерон превращается в ДГТ с помощью типа I 5-альфа-редуктазы, содержащегося в коже и печени. Ряд исследований последних лет свидетельствует о новом ингибиторе обоих типов 5-альфа-редуктазы дутастерида или аводарта. Однако надежды на его высокую эффективность пока не подтверждаются.

Доза аденостерид-здоровье в 5 мг оказалась наиболее эффективной, а наши клинические исследования подтвердили его высокую результативность в улучшении акта мочеиспускания у 30 мужчин с АПЖ. Максимальный клинический эффект при использовании этого препарата выявлен через 6–12 нед. Это подтверждалось значительным повышением максимальной скорости струи мочи и оценкой по шкале симптомов IPSS. Мы также сумели подтвердить, что лечебный эффект зависел от первоначального размера аденомы. Так, выраженное улучшение отмечалось при объеме железы > 40 мл.

При всех формах медикаментозного лечения важным моментом является продолжительность положительного эффекта. Было выявлено, что благоприятное действие финастерида сохраняется в течение 5 лет [8]. Интересно, что лечение этим препаратом уменьшает вероятность возникновения острой задержки мочи (ОЗМ) и необходимость хирургического вмешательства [9].

Четвертая группа представлена пациентами, которым проводится комбинированная терапия. Поскольку гормональное лечение имеет целью уменьшение объема железистой ткани, а адено-рецепторная блокада ослабляет тонус стромальной и капсулярной ткани, совершенно логичным стало

появление концепции сочетания этих препаратов для достижения максимального клинического эффекта. Однако многочисленные исследования доказывают отсутствие выраженных изменений при использовании комбинации указанных препаратов. Согласно нашим исследованиям, наиболее удачным явилось применение альфа-блокаторов, и в первую очередь — тамсулозина. Высокая стоимость лечения и низкая эффективность делают комбинированную терапию нецелесообразной.

Необходимо отметить, что как альфа-блокаторы, так и ингибиторы 5-альфа-редуктазы воздействуют на различные аспекты симптоматики АПЖ и представляют собой перспективную альтернативу дорогостоящему и обуславливающие значительные осложнения хирургическому лечению.

Поскольку ОЗМ является наиболее тяжелым осложнением АПЖ, мы считаем необходимым осветить отдельные проблемы этого состояния.

Естественный акт мочеиспускания без напряжения и болезненности составляет необходимый атрибут одного из компонентов оптимального качества жизни. ОЗМ определяется как внезапное и мучительное нарушение способности произвольно опорожнять мочевой пузырь.

Анализ результатов клинических наблюдений, проведенных у 452 пациентов, доставленных в клинику с ОЗМ, позволил выявить несколько особенностей, которые следует учитывать при выборе практически важных лечебных методов. Так, в развитии ОЗМ преобладают в качестве определяющих две основные причины. В отдельных, редких наблюдениях, ОЗМ возникает вслед за провоцирующими условиями, такими как хирургическое вмешательство под общим или местным обезболиванием, чрезмерное употребление жидкости, прием медикаментов с симпатомиметическим либо антихолинэргическим действием. Основную группу составляют более чем 90% мужчин, у которых ОЗМ была следствием естественного развития ДПС, включающего наличие вариабельной симптоматики, проявлений обструкции и собственно увеличенной простаты. Следует подчеркнуть отсутствие явной связи степени увеличения железы с наличием и выраженностью симптоматики. В области простатического отдела уретры и шейки мочевого пузыря с большой плотностью локализуются адренергические рецепторы, которые активизируются при ОЗМ. Вследствие активизации альфа1-адренорецепторов возникают усиленные сокращения гладкой мускулатуры простаты, уретры и основания мочевого пузыря, что ведет к повышенному сопротивлению оттоку мочи. Блокаторы альфа1-адренорецепторов приводят к снижению внутрипузырного давления за счет редуцирования уретрального тонуса, восстановления изгоняющей способности мочевого пузыря и облегчения акта мочеиспускания.

Факторами риска спонтанной ОЗМ являются: возраст > 70 лет, объем предстательной железы > 30 мл, урофлоуметрия < 12 мл/с, индекс

симптомов по шкале IPSS > 7, наличие остаточной мочи > 50 мл, уровень ПСА > 1,5 нг/мл. К отягчающим условиям относятся: употребление пива и алкоголя, переохлаждение, хроническая задержка мочи. Выявлены факторы, подтверждающие, что частота возникновения ОЗМ в большей степени зависит от наличия обструктивного компонента, нежели ирритативного. Лечение рефлекторной задержки мочи сводится к чисто консервативным пособиям.

Лечение спонтанно возникшей обструктивной ОЗМ состоит в экстренной декомпрессии мочевого пузыря посредством катетеризации. Это основной метод, и надлонную цистостому приходится выполнять у лиц, которым не удается провести уретральный катетер, либо манипуляции с последним осложнились ложным ходом и кровотечением.

От агрессивных попыток немедленной ликвидации ОЗМ с помощью ТУР необходимо отказаться, поскольку они сопровождаются выраженными осложнениями ближайшего (до 30 дней) и отдаленного послеоперационного периода. Наши исследования также показали, что длительность предоперационной катетеризации отчетливо влияет на частоту возникновения таких осложнений, как кровотечение, развитие орхидидимитов, пролонгированная дизурия и продолжительность госпитализации.

В этой связи акцент сделан нами на проведении активной предоперационной подготовки.

Тактика сводилась к удалению уретрального катетера не позже чем через 3 суток, приему фторхинолонов и назначении α 1-блокаторов (преимущественно тамсулозина).

Сравнительный анализ показал, что альфа1-блокаторы в сочетании с ингибиторами 5-альфа-редуктазы (финастерид либо преимущественно аденостерид-здоровье) у пациентов с симптоматикой ДПС четко снижают опасность развития ОЗМ. Ликвидируя высокий симпатический тонус в регионе простатической уретры и шейки мочевого пузыря, блокаторы альфа1-адренергических рецепторов уменьшают сопротивление, способствуя восстановлению самостоятельного акта мочеиспускания и предотвращая ряд серьезных осложнений. При прочих равных условиях у лиц, оперируемых в плановом порядке, частота осложнений намного ниже.

Важные заключения были сделаны нами в результате наблюдений за пациентами, которым проводилась надлонная цистостомия в связи с острой задержкой мочи. Помимо улучшения соматического состояния, последующая аденомэктомия редко осложнялась кровотечением и, что особенно примечательно, отсутствовали послеоперационные стриктуры и эпизоды недержания мочи.

Основной вывод сводится к рекомендации дифференцированной и грамотной подготовки пациента с ДПС к проведению такого непростого вмешательства, каким является аденомэктомия.

Литература

1. *Tubaro A.* BPH treatment: a paradigm shift // *Eur. Urol.*— 2006.— Vol. 49.— P. 939–941.
2. Inflammation, apoptosis and BPH: what is the evidence / *G. Novara, A. Galfano, R. B. Berto et al.* // *Eur. Ibid. Suppl.*; 5:401–409.
3. *Ziada A., Rosenblum M., Crawford E. D.* Begin prostatic hyperplasia: an overview // *Eur. Urol.*— 1999, Suppl 3a, 53.
4. *Horst C., Junemann K. P.* Die alternde Blase // *Urol. (A).*— 2004; 43:521–526.
5. *Caine M., Raz S., Zeigler M.* Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck // *Br. J. Urol.*— 1975; 47:193–202.
6. The first prostate-selective α -1Adrenoceptor antagonist / *C. Schulman, J. Cortvriend, U. Jonas et al.* // *Eur. Urol.*— 1996; 29:145–154.
7. *McConnell J., Wilson J., George F.* Finasteride, an inhibitor of 5- α -reductase. Suppresses prostatic dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia // *J. Clin. Endocrin. Metab.*— 1992; 74:505–508.
8. *Geller J.* Five year follow-up of patients with benign prostatic hyperplasia treated with finasteride // *Eur. Urol.*— 1995, 21:267–273.
9. *Power R. E., Fitzpatrick J. M.* Medical treatment of BPH; an update on results // *EAU. Update Series.*— 2004; 2:6–14.

Поступила 30.06.2006