

КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С. А. Костромеев, И. В. Александров

Кафедра урологии, нефрологии, трансплантологии ВолгГМУ

Выбор того или иного метода лечения больных с гиперплазией предстательной железы осуществляется индивидуально. Успехи в развитии фармакологии и познании патогенеза гиперплазии предстательной железы привели к созданию медикаментозных средств для лечения данного заболевания, обладающих патогенетическими механизмами действия.

Цель лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ):

- улучшение симптомов нижних мочевых путей и улучшение качества жизни пациентов;
- предотвращение развития осложнений, связанных с увеличением предстательной железы (ПЖ) и обструкцией, таких как задержка мочи и расширение верхних отделов мочевыводящего тракта.

КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Фармакологический подход к симптоматическому лечению ДГПЖ включает применение препаратов, которые уменьшают либо тонус гладкой мускулатуры (динамический компонент обструкции), либо размер простаты (механический компонент обструкции).

1. α -адреноблокаторы – препараты, улучшающие мочеиспускание. Ранее считалось, что α -блокаторы подавляют действие эндогенно выделяемого норадреналина на гладкомышечные клетки предстательной железы и тем самым снижают тонус предстательной железы и обструкцию выходных отделов мочевого пузыря. В тканях человека различают, по крайней мере, три подтипа α_1 -адренорецепторов, что подтверждается их неодинаковой чувствительностью к препаратам, а также клонированием генов данных рецепторов.

Современная номенклатура выделяет α_{1A} -, α_{1B} - и α_{1D} -адренорецепторы. Воздействие α -блокаторов на α -адренорецепторы кровеносных сосудов, центральной нервной системы и гладкомышечных клеток, кроме находящихся в предстательной железе, предположительно вызывает побочные эффекты; вероятно в этом процессе участвуют все 3 подтипа рецепторов. Это предположение благоприятствует применению се-

лективных антагонистов α_{1A} -адренорецепторов, однако служит ли селективность α_{1A} единственным и главным фактором, влияющим на хорошую переносимость, остается неясным. Все три подтипа рецепторов найдены в стромальной ткани предстательной железы. Подтип α_{1A} составляет от 60 % до 85 % от общего количества α_1 -адренорецепторов. Сокращение клеток предстательной железы у человека в основном регулируется опосредуемым α_{1A} -адренорецептором.

Избирательное и конкурентное блокирование постсинаптических α_{1A} - и α_{1D} -адренорецепторов, находящихся в гладкой мускулатуре предстательной железы, шейке мочевого пузыря и простатической части уретры, приводит к снижению тонуса гладкой мускулатуры предстательной железы, шейки мочевого пузыря и простатической части уретры и улучшению оттока мочи. Одновременно уменьшаются симптомы обструкции и раздражения, связанные с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Как правило терапевтический эффект развивается через 2 недели после начала приема препарата. Применение α -адреноблокаторов можно рассматривать как «золотой стандарт» консервативной терапии. Найденные подтипы α_1 -адренорецепторов в простате (A, B, D) не имеют принципиального значения для лечения, так как ни один из применяемых в настоящее время α_1 -адреноблокаторов не имеет отличную от других селективность для них.

Сегодня при лечении ДГПЖ вслед за ранее применявшимися феноксibenзамином и празозином в основном используют следующие 4 α -блокатора:

- алфузозина гидрохлорид (дальфаз СР);
- доксазозина мезилат (кардура, артезин);
- тамсулозина гидрохлорид (омник, омник окас);
- теразозина гидрохлорид (сетегис).

Косвенные и ограниченные прямые сравнения продемонстрировали, что все α -блокаторы имеют схожую эффективность при применении в соответствующих дозах. В контролируемых исследованиях показано, что введение α -блокаторов обычно сопровождается снижением суммарного показателя индекса простатических

симптомов (IPSS) примерно на 35–40 % и повышением максимальной скорости потока мочи (Q_{max}) примерно на 20–25 %.

Несмотря на то, что алфузозин, доксазозин и теразозин похожи с точки зрения молекулярной структуры и отсутствия избирательности связывания с α -адренорецепторами, по профилю побочных эффектов алфузозин более сходен с тамсулозином, чем с доксазозином и теразозином. Механизмы, вызывающие такие различия переносимости, изучены не полностью, но могут включать более активное распределение алфузозина и тамсулозина в тканях нижних мочевых путей. Профиль переносимости отдельных препаратов может также зависеть от других факторов, например от избирательности по подтипам рецепторов и фармакокинетических профилей определенных лекарственных форм.

Наиболее частые побочные эффекты от приема α -блокаторов – астения, головокружение и (ортостатическая) гипотензия. Несмотря на то, что снижение артериального давления может помочь пациентам с гипертонзией, иногда при этом наблюдаются астения и головокружение. Вазодилатирующие факторы наиболее выражены при применении доксазозина и теразозина, но они встречаются гораздо реже при применении алфузозина и тамсулозина.

Несмотря на длительное и широкое применение α -блокаторов, только в последнее время в рамках хирургического лечения катаракты было обнаружено их неблагоприятное воздействие на глаза в виде так называемого синдрома интраоперационной вялости радужной оболочки.

Лекарственная терапия ДГПЖ не должна дополнительно снижать сексуальную функцию. α -блокаторы не оказывают неблагоприятного влияния на либидо, в небольшой степени улучшают эректильную функцию, но иногда приводят к нарушению эякуляции. Первоначально считалось, что при нарушении эякуляции имеет место ретроградная эякуляция, однако последние данные свидетельствуют о том, что нарушение эякуляции означает (относительную) анэякуляцию, причем фактором риска ее развития является, по-видимому, молодой возраст. Хотя нарушение эякуляции наблюдается чаще при терапии тамсулозином (по сравнению с другими α -блокаторами), эта разница не достигла статистической значимости в прямых сравнительных испытаниях применения алфузозина и не связана с общим снижением сексуальной функции в целом.

α -блокаторы представляют первую линию лекарственной терапии ДГПЖ у мужчин. Все α -блокаторы доступны в препаратах для приема 1 раз в сутки. Для минимизации неблагоприятных последствий рекомендуется титрование доз доксазозина и теразозина до начала лечения, однако при применении алфузозина и тамсулозина такой необходимости нет. В связи с быстрым началом действия α -блокаторов их можно рассматривать для использования в интермиттирующем режиме у пациентов при меняющейся интенсивности симптомов, не нуждающихся в длительном лечении.

2. Блокаторы 5 α -редуктазы

Влияние андрогенов на ПЖ опосредовано дигидротестостероном (ДГТ), который образуется в основном в стромальных клетках ПЖ из тестостерона под действием фермента 5 α -редуктазы, превращающего стероиды в связанный с ядром фермент. Этот фермент существует в виде 2 изоформ:

- 5 α -редуктаза первого типа, экспрессируемая в небольших количествах и малоактивная в ПЖ, но обеспечивающая основную часть активности фермента в других тканях, например в коже и печени;

- 5 α -редуктаза второго типа, экспрессируемая и действующая главным образом в ПЖ.

Финастерид подавляет только 5 α -редуктазу второго типа, тогда как дутастерид подавляет 5 α -редуктазу первого и второго типов со сходной эффективностью (двойной ингибитор 5 α -редуктазы). Тем не менее клиническая роль двойного ингибитора остается неизученной. Ингибитор 5 α -редуктазы, действующий путем индуцирования апоптоза эпителиальных клеток предстательной железы, способствует уменьшению размера предстательной железы на 15–25 % и циркуляции уровня простатического специфического антигена (ПСА) до 50 % спустя 6–12 мес после лечения. Средний объем уменьшения предстательной железы может быть более выражен после длительного лечения.

Для клинического применения доступны 2 ингибитора 5 α -редуктазы – дутастерид (аводарт) и финастерид (проскар). Период полувыведения дольше при использовании дутастерида (3–5 нед). Оба ингибитора 5 α -редуктазы метаболизируются в печени и выводятся с калом. Продолжительное лечение финастеридом уменьшает концентрацию дигидротестостерона в сыворотке примерно на 70 %,

а дутастеридом – на 90 %. Однако концентрация дигидротестостерона в предстательной железе снижается до сходного уровня (85–90 %) обоими ингибиторами 5 α -редуктазы.

Клиническую эффективность по сравнению с плацебо отмечают после лечения длительностью минимум 6–12 мес. После 2–4 лет лечения ингибиторами 5 α -редуктазы при симптомах, вызванных увеличением предстательной железы, выраженная симптоматика (по IPSS) уменьшается примерно на 15–30 %, объем предстательной железы снижается примерно на 18–28 %, максимальная скорость потока мочи (Q_{max}) повышается примерно на 1,5–2,0 мл/с.

Ингибиторы 5 α -редуктазы (но не α -блокаторы) уменьшают долговременный (более 1 года) риск возникновения острой задержки мочеиспускания или необходимости хирургического вмешательства. Ингибиторы 5 α -редуктазы предотвращают прогрессирование заболевания и при объеме предстательной железы < 40 мл. Точный механизм действия ингибиторов 5 α -редуктазы в отношении снижения прогрессирования заболевания остается неизученным, однако наиболее вероятно, что он способствует уменьшению инфравезикальной обструкции.

Наиболее выраженные неблагоприятные эффекты ингибиторов 5 α -редуктазы связаны с сексуальной функцией и включают снижение либидо, эректильную дисфункцию и, реже, нарушение эякуляции, например ретроградную эякуляцию, отсутствие эякуляции или уменьшение объема выброса семени. Частота развития сексуальной дисфункции и других неблагоприятных явлений оставалась низкой и даже уменьшалась по мере продолжения испытания. Гинекомастия (увеличение грудных желез у мужчин с чувствительностью груди и сосков) возникает примерно у 1–2 % пациентов.

Ингибиторы 5 α -редуктазы следует назначать только мужчинам с симптомами, связанными с увеличенной предстательной железой. Из-за медленного начала действия они подходят только для длительного лечения (в течение многих лет). Их действие на концентрацию ПСА в сыворотке крови необходимо учесть при скрининге рака предстательной железы. Важно, что ингибиторы 5 α -редуктазы могут уменьшить потерю крови во время выполнения трансуретральной резекции предстательной железы, вероятно, благодаря их влиянию на васкуляризацию предстательной железы.

Анализ крупномасштабных клинических исследований показывает, что уровень сывороточного ПСА является мощным предиктором ответа пациента на лечение ингибиторами 5 α -редуктазы. Пороговый уровень ПСА 1,5 нг/мл предложен для идентификации пациентов, имеющих риск прогрессирования ДГПЖ. Предложено, что ингибиторы 5 α -редуктазы могут являться терапией первого выбора для пациентов с симптоматической прогрессирующей ДГПЖ, определяемых, как имеющие объем ПЖ \geq 30 мл и/или ПСА \geq 1,5 нг/мл.

3. Фитотерапия

Фитотерапия заключается в терапевтическом применении экстрактов растений. Считается, что самыми важными составляющими фитотерапии служат фитостеролы, R-ситостерол, жирные кислоты и пектины. Исследования *in vitro* показали, что экстракты растений:

- обладают противовоспалительным, антиандрогенным или эстрогенным свойствами;
- уменьшают уровень глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ);
- подавляют ароматазу, липооксигеназу, фактор роста, стимулирующий пролиферацию клеток ПЖ, α -адренорецепторы, 5 α -редуктазу, мускариновые холинорецепторы, рецепторы дигидропиридина или ваниллоидные рецепторы;
- улучшают функцию детрузора;
- нейтрализуют свободные радикалы.

Лекарственные препараты на основе растений изготавливают из корней, семян, цветочной пыльцы, коры или плодов одного растения (монопрепараты); также бывают экстракты двух или более растений в одном препарате (комбинированные препараты). Для приготовления растительных лекарственных препаратов используют обширное число растений. Наиболее часто применяют следующие растения:

- *Cucurbita pepo* (семена тыквы);
- *Hypoxis rooperi* (южно-африканское растение, препараты: харзол, азупростат);
- *Pygeum africanum* (кора африканского сливового дерева, препарат: таденан);
- *Secale cereale* (ржаная пыльца, препарат: цернилтон);
- *Serenoa repens* (синоним *Sabal serrulata*; плоды американской карликовой пальмы, пальмы сереноа, препараты: пермиксон[™] и простасерен[™]);
- *Urtica dioica* (корень крапивы двудомной, препарат: базотон-уно).

Имеются также и комбинированные препараты. Больше всего испытаний было проведено

с сочетанием экстрактов растений *Sabal serrulata* и *Urtica dioica* (простагут форте).

Побочные эффекты фитотерапии обычно слабо выражены и по степени тяжести и частоте возникновения сопоставимы с плацебо. Наиболее частым побочным эффектом были жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта. У 0,5 % пациентов при использовании препаратов с растением *Hypoxis rooperi* возникала эректильная дисфункция.

4. Комбинированная терапия α -блокаторами и ингибиторами 5α -редуктазы.

Комбинированная терапия α -блокаторами и ингибиторами 5α -редуктазы предназначена для объединения различных свойств этих классов препаратов, что позволяет обеспечить синергическое действие в отношении купирования симптомов и профилактики прогрессирования заболевания. При комбинированной терапии применяют α -блокатор (алфузозин, доксазозин, тамсулозин) в сочетании с ингибитором 5α -редуктазы (дутастерид или финастерид). Альфа-блокаторы начинают оказывать клиническое действие в течение нескольких часов или дней, а ингибиторам 5α -редуктазы для развития значимой клинической эффективности требуется несколько месяцев. Из всех возможных сочетаний препаратов в настоящее время проверку в клинических испытаниях прошли финастерид в сочетании с алфузозином, доксасозином или теразозином и дутастерид в комбинации с тамсулозином. Оба компонента показали лучшие результаты среди препаратов этого класса в отношении эффективности и побочных явлений.

В исследованиях CombAT (*Combination of Avodart® and Tamsulosin*) и MTOPS (*Medical*

Therapy of Prostatic Symptoms) неблагоприятные побочные эффекты лекарственных препаратов во время комбинированного лечения отмечались гораздо чаще, чем во время монотерапии. Неблагоприятные эффекты, появившиеся во время комбинированной терапии, были типичными для α -блокаторов и ингибиторов 5α -редуктазы. Частота возникновения неблагоприятных явлений была значительно выше при проведении комбинированной терапии.

Анализ данных исследования MTOPS продемонстрировал, что комбинированная терапия ингибиторов 5α -редуктазы и альфа-блокаторами может иметь преимущества у пациентов с объемом ПЖ ≥ 25 мл и ПСА $\geq 1,5$ нг/мл и настоятельно рекомендуется при размере ПЖ ≥ 31 мл уровне ПСА $\geq 1,5$ нг/мл.

По сравнению с монотерапией α -блокаторами или ингибиторами 5α -редуктазы комбинированная терапия более эффективно снижает симптоматику нижних мочевых путей при ДГПЖ, повышает показатель Qmax и предупреждает прогрессирование заболевания. Однако комбинированная терапия сопровождается и большим числом побочных эффектов. Поэтому ее следует прежде всего назначать мужчинам с умеренно или сильно выраженными симптомами нижних мочевых путей при ДГПЖ и риском прогрессирования заболевания (увеличенный объем ПЖ, повышенная концентрация ПСА, пожилой возраст и др.). Комбинированную терапию следует применять только при длительном лечении (> 12 мес). Данный факт необходимо обсудить с пациентом до начала лечения.

Литература

1. Винаров А. З. Медикаментозное лечение больных гиперплазией предстательной железы: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1999.
2. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы / Под ред. Н. А. Лопаткина. Т. 3. – М., 1997.
3. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы: Руководство по урологии / Под ред. Н. А. Лопаткина. Т. 3. – М.: Медицина, 1998. – С. 368–503.
4. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов: Пер. с англ. – М., 2011.
5. Руководство по клинической урологии: Пер. с англ. / под ред. Ф. М. Ханно, С. Б. Малковича, А. Дж. Вейна. – 3-е изд. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 544 с.: ил.
6. Урология / Под ред. Ю. Г. Аляева. – М.: «Медицинское информационное агентство», 2005. – 640 с.
7. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista O et al; Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003 Dec;349(25):2387–98.
8. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J et al; CombAT Study Group. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the ComAT study. *J Urol* 2008;179(2):616–21.
9. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J et al; CombAT Study Group. 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 Jan;57(1):123–31.

