

УДК 616.65-007.61-08

## ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ ГИПЕРПЛАЗИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ

В.А. ФИЛИПОВИЧ

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

*На основании литературных данных приведены последние представления об эпидемиологии, этиологии и патогенезе доброкачественной гиперплазии предстательной железы, группах препаратов для лечения этого заболевания и принципах их применения. Выделено несколько групп пациентов, требующих различного подхода к лечению.*

**Ключевые слова:** доброкачественная гиперплазия предстательной железы, этиопатогенез, виды лечения, медикаментозная терапия.

*On the basis of literature data the latest conceptions on epidemiology, etiology and pathogenesis of prostate benign hyperplasia as well as the groups of preparations for medical treatment of this disease and the principles of their administration have been shown in the article.*

**Key words:** prostate benign hyperplasia, etiopathogenesis, types of treatment, medical therapy.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) – самое частое урологическое заболевание в пожилом и старческом возрасте. До 40 лет почти у 20% мужчин при микроскопическом исследовании обнаруживается гиперплазия парауретральных желез. После 40 лет этот показатель достигает 40%, а к 80 годам – 90% [1, 2]. Прогрессирующее развитие гиперплазии предстательной железы лежит в основе возникновения клинических симптомов нижних мочевых путей (СНМП), обусловленных инфравезикальной обструкцией, острой или хронической задержкой мочеиспускания, камнями мочевого пузыря, пузырно-мочеточниковыми рефлюксами, инфекцией мочевыводящих путей, двусторонним уретерогидронефрозом и хронической почечной недостаточностью. При наличии вышеуказанных проявлений приходится прибегать к хирургическому лечению. Но есть и другая группа мужчин, более многочисленная, у которых есть симптомы заболевания, но нет показаний к операции. Представленные в 2001 году в Женеве в материалах Европейской урологической ассоциации данные опроса пациентов, имеющих симптомы нижних мочевых путей при ДГПЖ, свидетельствуют, что 58% мужчин умышленно снижают потребление жидкости в вечерние часы; 41% избегает посещения мест, где отсутствует туалет; 31% отказывается от поездок на дальние расстояния; 20% стараются реже выходить из дома. Наличие различной степени выраженности СНМП, ухудшающих качество жизни пациентов и требующих лечения, определяет важность данной медицинской проблемы.

Давно понятно, что рациональная лечебная тактика при ДГПЖ влияет на прогноз заболевания, а хирургическое вмешательство, выполненное без достаточных показаний, может не привести к желаемому результату. Широкое внедрение медикаментозных средств в клиническую практику для лечения ДГПЖ позволяет рассматривать консер-

вативную терапию как альтернативу хирургической операции [3, 4]. Однако правильное применение препаратов, разных по механизму действия, требует не только большого опыта, но и знаний фармакологии. Уролог, работая с больным, должен представлять патогенез расстройств мочеиспускания у лиц пожилого возраста и роль увеличенной простаты в этом процессе. Основное внимание должно быть обращено на правильное использование предложенных методов лечения с учетом клинического состояния пациента и функции его основных органов и систем.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы макроскопически представляет собой четко очерченный, отграниченный капсулой узел, расположенный в толще органа. Микроскопически состоит из эпителиальной паренхимы и соединительнотканной стромы. Эпителий в узле нередко сохраняет способность продуцировать секрет, в результате накопления которого могут образовываться кистозные полости. Гистологическое исследование предстательной железы часто показывает, наряду с разрастанием железистой ткани, наличие фиброаденомы (фиброзное разрастание) и аденомы (разрастание мышечных волокон). В весовом отношении это сопровождается увеличением массы железы от 30 до 200 и более граммов. Интраоперационно обычно определяется 2 или 3 доли (средняя и две боковых), не имеющих ничего общего с атрофированной собственно простатой. В зависимости от направления роста узлов различают 3 формы заболевания:

1) внутривезикулярная форма, когда рост направлен в просвет мочевого пузыря;

2) подвезикулярная форма (встречается наиболее часто) – рост направлен в сторону прямой кишки;

3) ретротригональная форма (редкая), когда рост направлен под мочепузырный треугольник.

Причинами нарушения мочеиспускания являются инфравезикальная обструкция и ухудшение фун-

кции дотрузора. В основе обструкции лежит увеличение предстательной железы с постепенным сужением просвета мочеиспускательного канала (механический компонент) и повышением тонуса гладкомышечных волокон простаты и задней уретры (динамический компонент). Ранее существовало мнение, что размер предстательной железы не определяет степень выраженности симптомов заболевания. Однако последние исследования установили существование полезной корреляции между этими показателями. Показано, что вероятность умеренных и тяжелых симптомов нижних мочевых путей в 1.5 раза выше при размере предстательной железы > 30 мл и в 3.5 раза выше при размере предстательной железы > 50 мл [16].

Почему предстательная железа склонна к доброкачественной гиперплазии? До настоящего времени нет объяснений природы данного явления, хотя значительное количество исследовательских групп занимаются изучением клеточной и молекулярной биологии предстательной железы для ответа на этот вопрос [5]. Если объединить работы ученых, то можно констатировать, что наибольшее распространение получила **теория гормонального дисбаланса**, напрямую связанная с возрастными изменениями, происходящими в организме мужчин, шагнувших за черту пятого десятка лет. Согласно данной теории эстрогенно-андрогенного дисбаланса, гиперплазия развивается постепенно из периуретральных желез и приводит к увеличению предстательной железы и гиперплазии железистого эпителия. Одни авторы больше высказываются в пользу значения в развитии аденомы за счет эстрогенов, другие – андрогенов; есть мнения и о том, что гиперплазия начинается с краниальной зоны собственно предстательной железы и лишь потом поражает периуретральные железы [5]. Весьма интересна **роль биомикроэлемента цинка** в возможном развитии гиперплазии предстательной железы за счет участия в регуляции обмена тестостерона. Активно изучается роль **простатического специфического антигена**. Основная масса данного антигена синтезируется в клетках железистого эпителия простаты и далее экскретируется через протоки в простатическую часть уретры, смешиваясь с компонентами семенной жидкости при эякуляции или секрети. В настоящее время обнаружены различия в структуре РНК-транскриптов и простатического специфического антигена в нормальной и патологически измененной ткани простаты. Вероятное биологическое значение продукции простатического специфического антигена в простате может быть следующим. **Во-первых**, высокая протеолитическая активность сока простаты и смешанной семенной жидкости, обусловленная, в основном, данным антигеном, обеспечивает после эякуляции расщепление высокомолекулярного белка семенной жидкости – семиногелина. Это снижает вязкость семенной жидкости и, возможно, повышает подвижность сперматозоидов, хотя последнее не доказано. **Во-**

**вторых**, происходит протеолиз фибронектина, входящего в состав семенной жидкости, и, возможно, являющегося ингибитором факторов роста клеток простаты. **В-третьих**, известно, что в стромальных клетках простаты образуются инсулиноподобные факторы роста (ИПФР), которые действуют паракринно на соседние эпителиальные клетки, имеющие соответствующие рецепторы, и стимулируют их размножение. Митогенный эффект ИПФР ограничивают особые белки, связывающие ИПФР. В семенной жидкости человека найдено несколько таких белков. Данные белки, находясь в стромальных клетках, вероятно, уменьшают митогенную активность ИПФР в отношении эпителиальных клеток простаты. Активный простатический специфический антиген в ткани простаты катализирует протеолиз вышеуказанных особых белков и, таким образом, усиливает пролиферацию этих клеток. Следовательно, **простатический специфический антиген, косвенно активируя ИПФР, может регулировать и ускорять размножение эпителиальных клеток как в здоровой, так и в патологически измененной предстательной железе**. Очень важен и до конца не выяснен вопрос о взаимоотношениях в норме и при патологии между простатическим специфическим антигеном, андрогенами, пептидными факторами роста, а также рецепторами андрогенов и факторов роста.

В настоящее время установлено, **что в стромальных клетках простаты из тестостерона синтезируется дигидротестостерон (ДТС)**, который, усиливая транскрипцию в этих клетках, индуцирует в них синтез разных пептидных факторов роста (ПФР), их рецепторов и 5-альфа-редуктазы. Образовавшиеся ПФР и ДТС действуют аутокринно на стромальную клетку, а также паракринным путем достигают эпителиальных клеток простаты, усиливая в них синтез РНК, белков, в том числе ПФР и простатического специфического антигена. Все это в совокупности приводит к ускоренной пролиферации эпителиальных клеток. С возрастом у мужчин выработка ДТС в предстательной железе увеличивается, что до сих пор не получило убедительного объяснения. Повышенное содержание ДТС в простате, вызванное возрастными или другими факторами, может быть одним из пусковых механизмов доброкачественных или злокачественных гиперпластических процессов. В последние десятилетия благодаря многочисленным исследованиям в теории патогенеза ДПГЖ произошли значительные изменения. Выявлена роль гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы в контроле роста, развития и функции предстательной железы. Одним из основных положений теории патогенеза ДПГЖ является **роль фермента 5- $\alpha$ -редуктазы** и дигидротестостерона (ДГТ) [15, 16]. При ДПГЖ отмечается повышение активности 5- $\alpha$ -редуктазы и нарушение гормонального равновесия, связанного с ДГТ. Выяснена также роль других ферментов, восстанавливающих ДГТ в ан-

дростандиолы и 17- $\alpha$ -гидроксистероидоксидоредуктазы, трансформирующей ДГТ в андростандион. Нарушение ферментативного баланса приводит к потере контроля за течением внутриклеточных обменных процессов и способствует развитию ДГПЖ, которая проявляется в виде разрастания гиперплазированной ткани простаты (**механический фактор**); повышением активности и тонуса  $\alpha 1$ -адренорецепторов предстательной железы, шейки мочевого пузыря и простатического отдела уретры, ведущими к гипертонусу (спазму) их гладкомышечных структур (**динамический компонент**); нарушением метаболических процессов в ткани простаты, ведущим к возникновению расстройств кровообращения этих органов и асептическому воспалению. В работах последнего времени подчеркивается значение стромы и стромально-эпителиальных взаимоотношений в индуцировании гиперпластического роста при ДГПЖ. Развитие, дифференциация, пролиферация и поддержание жизнеспособности простатических клеток регулируется тонкими взаимодействиями стимулирующих и ингибирующих факторов роста. Исследованиями Лорана О.Б. и Вишневого Е.Л. была показана роль нарушения кровообращения стенки мочевого пузыря, ишемии детрузора и истощения его энергетических возможностей в патогенезе расстройств мочеиспускания. Степень выраженности морфологических изменений стенки мочевого пузыря (выраженность склеротических процессов, атрофия мышечных волокон детрузора) также играет важную роль в генезе ДГПЖ. В мочевом пузыре обнаружены оба типа  $\alpha$ -адренорецепторов, но повышение тонуса гладкой мускулатуры шейки, уретры, простаты связано с  $\alpha 1$ -адренорецепторами, имеющими здесь высокую плотность. Подтипы  $\alpha 1$ -адренорецепторов (А, В, D) в последнее время обнаружены в нижних отделах мочевых путей и в простате. У здоровых людей в простате 69,3%  $\alpha 1$ -адренорецепторов относится к подтипу А, тогда как при ДГПЖ их значительно больше – до 85%. **При ДГПЖ отмечается повышенная активность  $\alpha 1$ -адренорецепторов**, приводящая к спастическому состоянию основания мочевого пузыря, задней уретры и гладкомышечных элементов простаты, поэтому имеется возможность существенного уменьшения уретрального сопротивления у больных ДГПЖ при нарушении взаимодействия медиатора симпатической нервной системы с  $\alpha 1$ -адренорецепторами.

#### **Клиническая симптоматика и диагностика ДГП**

При ДГПЖ отмечаются нарушения мочеиспускания: его учащение, вначале преимущественно ночью, вялость струи мочи, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, прерывистость струи мочи. Под влиянием различных факторов может наступать острая задержка мочеиспускания. Клинические проявления нарушения мочеиспускания при ДГПЖ делятся на две группы. Обструктивные симптомы обусловлены разрастани-

ем гиперплазированной ткани предстательной железы, ирритативные – повышением активности  $\alpha 1$ -адренорецепторов предстательной железы, шейки мочевого пузыря и простатического отдела уретры, нарушением метаболических процессов в ткани простаты, ведущим к возникновению расстройств кровообращения этих органов и асептическому воспалению.

#### **Обструктивные симптомы (симптомы опорожнения)**

1. Ослабление струи мочи.
2. Прерывистое мочеиспускание.
3. Затрудненное мочеиспускание.
4. Ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря.
5. Задержка мочи.

#### **Ирритативные симптомы (симптомы наполнения)**

1. Императивные позывы.
2. Учащенное дневное и ночное мочеиспускание.
3. Невозможность удержать мочу при возникновении позыва.

Целью обследования пациентов с симптомами нижних мочевых путей является определение заболевания, вызывающего их. Если этим заболеванием является ДГПЖ, то врач должен получить данные, позволяющие выбрать оптимальный для данного пациента метод лечения. Аденомэктомия и трансуретральная резекция (ТУР) предстательной железы, несмотря на высокие положительные результаты, могут сопровождаться осложнениями и не всегда приводят к исчезновению симптомов. Поэтому усилия по отбору больных для нехирургических методов и, в частности, для медикаментозного лечения с использованием препаратов с патогенетически направленным механизмом действия оправданы.

Согласно рекомендациям 4-й Международной консультации по ДГПЖ [17], **минимальный перечень необходимых обследований** включает в себя сбор анамнеза; измерение суммарного балла по международной системе суммарной оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы по 35-балльной шкале (IPSS); оценка качества жизни по 6-балльной шкале (QOL); пальцевое ректальное исследование (ПРИ); общий анализ мочи; определение мочевины и креатинина сыворотки крови; оценка морфофункционального состояния почек и верхних мочевых путей с помощью рентгеновских или радиоизотопных методов обследования; ультразвуковое исследование предстательной железы, абдоминальное (АУС) и трансректальное ультразвуковое сканирование (ТРУС); уродинамическое исследование (урофлоуметрия); определение наличия и количества остаточной мочи (RV); определение уровня простатоспецифического антигена сыворотки крови (ПСА).

**Ректальное пальцевое исследование** позволяет определить размеры предстательной железы, оценить ее консистенцию, которая должна быть

гладкой, эластичной, безболезненность, сглаженность междолевой бороздки, четкость контуров железы и свободную окружающую клетчатку.

**Ультразвуковое исследование (УЗИ)** предстательной железы является неинвазивным скрининг-методом, позволяющим определить размеры ДГП в миллиметрах, ее консистенцию, наличие камней в мочевом пузыре и предстательной железе, остаточную мочу в мочевом пузыре, состояние верхних мочевых путей, наличие дилатации мочеточников и лоханок. УЗИ предстательной железы можно проводить как линейным датчиком, так и ректальным. Последний дает возможность получить информацию о структуре предстательной железы, ее однородности, наличии очагов фиброза, жидкостных образований, наличии средней доли и ее размерах и т.д. Это связано с тем, что параретральные железы, локализуемые в промежуточной зоне, в связи с высоким содержанием соединительнотканых и мышечных элементов имеют более гиперэхогенную структуру, чем остальные участки железы. Поэтому аденоматозные узлы имеют более гомогенную, по сравнению с другими периферическими зонами, структуру. При увеличении промежуточной зоны простаты в результате ее доброкачественной гиперплазии отмечается сдавление периферической зоны и формирование на границе между ними хорошо визуализированной хирургической капсулы. В ряде случаев необходимо сочетать линейную и ректальную эхографию для определения истинных размеров предстательной железы, особенно при ее ретрогигантальном росте. Измерение железы дает возможность по формулам определить ее массу и объем. В новых аппаратах имеется компьютер, который автоматически определяет объем ДГП, что очень важно для выработки тактики лечения. Сопоставление результатов УЗИ с данными, полученными при простатэктомии, показывает, что наиболее достоверную информацию получают при массе железы 45-75 г. Хотя большинство исследований, проводимых на базе больниц, выявили недостаточное соотношение между объемом предстательной железы и как симптомами, так и скоростью потока мочи, последние исследования, проводимые на базе сообществ врачей, установили существование полезной корреляции между этими показателями. Оказалось, что вероятность умеренных и тяжелых симптомов нижних мочевых путей (СНМП) была в 1.5 раза выше при размере предстательной железы > 30 мл и в 3.5 раза выше при размере предстательной железы > 50 мл. Данный факт в настоящее время учитывается при выборе метода лечения больных ДГП.

**Функциональные методы** исследования позволяют получить объективные данные и определить показания к рациональной терапии. Основным из них является урофлоуметрия. Возможность количественной оценки зависимости объемной скорости потока мочи от времени в процессе мочеиспускания без каких-либо воздействий на больного

максимально приближает это исследование к естественным физиологическим условиям. Выявляемые у больных с ДГП уменьшение максимальной и средней скорости потока мочи, увеличение времени мочеиспускания, снижение урофлоуметрического индекса позволяют диагностировать нарушение мочеиспускания и объективно, в количественном выражении, оценить их тяжесть. Однако эти изменения могут встречаться не только при ДГП, но и при других заболеваниях мочевого пузыря и предстательной железы. Максимальная скорость потока мочи менее 15 мл/с является показателем нарушенного мочеиспускания, вызванного ДГП.

**Лабораторная диагностика** включает в себя клинические анализы крови и мочи, определение содержания креатинина в сыворотке крови и мочевины в крови. В настоящее время большое значение придается определению уровня простатспецифического антигена (ПСА), которое используется в дифференциальной диагностике ДГП и рака предстательной железы. По своей природе ПСА – гликопротеин, вырабатываемый секреторным эпителием простаты. Исследованиями доказано, что секреция ПСА 1 г ДГП составляет 0,36 нг/мл и в норме уровень ПСА не должен превышать 3-4 нг/мл. Уровень ПСА более 4 нг/мл является поводом для исключения рака предстательной железы.

**Рентгенологическая диагностика** заключается в экскреторной урографии с нисходящей цистографией, что позволяет оценить функцию почек, наличие или отсутствие нарушения оттока мочи из верхних мочевых путей, визуализировать ДГПЖ, диагностировать камни в мочевом пузыре, дивертикулы мочевого пузыря, остаточную мочу и провести дифференциальную диагностику со склерозом шейки мочевого пузыря. Рентгеновская компьютерная томография и магнитно-резонансная томография также могут быть включены в комплекс обследования при ДГПЖ, особенно в неясных ситуациях.

**Эндоскопическое исследование** у больных с ДГПЖ (цистоскопия) проводят с целью выявить гиперплазированную предстательную железу, источники кровотечения в случаях гематурии, определить камни мочевого пузыря, дивертикулы, наличие средней доли, а также выбрать метод хирургического лечения (трансуретральная резекция или открытая операция).

**Морфологическое исследование** предстательной железы посредством ее биопсии ректальным или промежностным путем в сомнительных случаях дает возможность установить окончательный диагноз ДГПЖ.

#### **Алгоритм отбора больных для хирургического и медикаментозного лечения**

После анализа полученных в ходе первичного обследования данных, исключения рака предстательной железы и постановки диагноза ДГП пе-



ред врачом встает вопрос о выборе метода лечения: оперативное вмешательство, медикаментозная терапия или динамическое наблюдение. Указанный вопрос решается согласно приведенному ниже алгоритму[6]. Последний позволяет разделить больных на группы для различных видов лечения.

**Хирургическое лечение.** Единственным радикальным методом удаления гиперплазированной ткани предстательной железы (аденомы) является хирургический. Однако даже самый «золотой стандарт» – трансуретральная аденомэктомия (ТУР) не лишена осложнений. Наиболее грозным из них является кровотечение. В 8% при ТУР возникает необходимость в переливании крови. Эта величина может возрасти до 20% при объемах гиперплазированной простаты более 100 см<sup>3</sup>. **Показаниями к оперативному лечению** являются повторяющаяся острая задержка мочеиспускания; формирование камней мочевого пузыря; прогрессирование хронической почечной недостаточности вследствие инфравезикальной обструкции; рецидивирующие гнойно-воспалительные процессы мочевых путей; повторяющаяся макрогематурия, а также отсутствие эффекта от медикаментозного лечения.

**Лекарственная терапия** показана пациентам, у которых преобладает ирритативная симптоматика. Наибольшее применение получили ингибиторы 5- $\alpha$ -редуктазы, альфа-1-адреноблокаторы и препараты растительного происхождения. Неправомочно отдавать предпочтение какому-либо из них, без учета клинических проявлений заболевания, объема гиперплазированной простаты, выраженности и особенностей расстройств мочеиспускания и нарушений функционального состояния мочевого пузыря, возможности возникновения и характера побочных реакций. Современные препараты способны достоверно уменьшить симптомы заболевания и улучшить показатели мочеиспуска-

ния. Это, в первую очередь, относится к препаратам с доказанной эффективностью и безопасностью. При выборе стратегии лечения необходимо учитывать у больного наличие **факторов риска прогрессирования ДГПЖ**. Прогрессирование определяется как ухудшение заболевания с течением времени. Степень прогрессирования определяется по степени изменения основных симптомов болезни и отсутствию эффекта от проводимого лечения. Исследование по специальному протоколу МТОПС (Medical Therapy of Prostatic Symptoms), которое включало более 3000 пациентов с ДГП, наблюдавшихся от 4-х до 6-ти лет, показало, что, у 17% больных с ДГПЖ имеют место признаки прогрессирования заболевания, что проявляется увеличением IPSS > 4, появлением острой задержки мочеиспускания, недержания мочи, почечной недостаточности или рецидивирующей инфекции мочевых путей. Установлено, что наиболее значимыми в отношении прогресса гиперплазии простаты критериями являются уровень простатического специфического антигена (ПСА) сыворотки крови более 1,4 нг/мл; объем гиперплазированной простаты, превышающий 40 см<sup>3</sup>; показатель балла симптомов по шкале IPSS более 7 и снижение максимальной объемной скорости потока мочи менее 10 мл/с. При отсутствии адекватного лечения каждый из указанных критериев повышает риск острой задержки мочеиспускания или оперативного вмешательства в 3-4 раза. Важное значение в качестве прогностических факторов может также принадлежать направлению роста гиперплазированной простаты, ее морфологическому строению, кровообращению предстательной железы и детрузора, функциональному состоянию и резервным возможностям мочевого пузыря. Кроме того, возраст больного и наличие сопутствующих заболеваний играют значительную роль в выборе тактики лечения. Такое многообразие факторов, влияющих на

прогноз, течение и выбор терапии гиперплазии простаты, приводят к тому, что решение о необходимости и виде лечения принимается в каждом случае индивидуально, по мере поступления информации в процессе обследования [10].

**Динамическое наблюдение** [11] допустимо у пациентов с мягкой симптоматикой ДГПЖ (IPSS < 8), а также у пациентов, качество жизни которых существенно не страдает из-за имеющихся симптомов. Наблюдение за такими пациентами включает в себя объяснение им необходимости контроля за образом жизни, регулярную сдачу анализов крови и мочи, контроль PSA, УЗИ и урофлоуметрии.

### Как правильно подобрать препарат?

#### Показания к монотерапии и комбинированной терапии ДГП препаратами разных групп и ее клиническая эффективность

После принятия решения о необходимости проведения медикаментозной терапии ДГП перед врачом встает вопрос о выборе препарата. На основании накопленного опыта медикаментозной терапии предложено выделять четыре категории пациентов [7].

1. Пациенты со значительно выраженной инфравезикальной обструкцией ( $Q_{\max} < 10$  мл/сек) при незначительном увеличении предстательной железы в размерах (объем простаты < 50 см<sup>3</sup>).

2. Пациенты с умеренно выраженной инфравезикальной обструкцией ( $Q_{\max} > 10$  мл/сек) при незначительном увеличении предстательной железы в размерах (объем простаты < 50 см<sup>3</sup>).

3. Пациенты с незначительно выраженной инфравезикальной обструкцией ( $Q_{\max} > 10$  мл/сек) при значительном увеличении предстательной железы в размерах (объем простаты > 50 см<sup>3</sup>).

4. Пациенты со значительно выраженной инфравезикальной обструкцией ( $Q_{\max} < 10$  мл/сек) при значительном увеличении предстательной железы в размерах (объем простаты > 50 см<sup>3</sup>).

**Первой категории пациентов**, у которых симптоматика инфравезикальной обструкции превалирует над фактическим увеличением предстательной железы в размерах, **показана терапия альфа-адреноблокаторами**. С момента опубликования материалов об эффективности альфа-адреноблокаторов [12] при лечении ДГП, в мире исследовано более 20 различных лекарственных средств. Наибольшее распространение имеют препараты: Альфузозин, Доксазозин, Празозин, Тамсулозин, Теразозин.

Альфа-адреноблокаторы вызывают быстрое наступление лечебного действия. Их лечебный эффект не зависит от размеров предстательной железы, кроме того, антагонистам альфа-адренорецепторов не свойственно воздействие на уровень ПСА. Механизм действия альфа-адреноблокаторов обусловлен блокадой альфа-1-адренорецепторов предстательной железы, мочевого пузыря и простатической части уретры, что приводит к рас-

слаблению гладкой мускулатуры шейки мочевого пузыря и задней уретры с последующим уменьшением внутриуретрального сопротивления и динамического компонента инфравезикальной обструкции. Доказана способность препаратов этой группы значительно увеличивать максимальную скорость мочеиспускания и снижать балл IPSS, не уменьшая объем предстательной железы. При сравнительном анализе результатов лечения различными альфа-1-адреноблокаторами доказано, что их эффективность в отношении симптомов нарушения мочеиспускания идентична. На фоне лечения препаратами этой группы зафиксировано улучшение уродинамических показателей: увеличение максимальной скорости мочеиспускания в среднем на 1,5-3,5 мл/с, или на 30-47%, уменьшение максимального давления детрузора и давления открытия, а также снижение количества остаточной мочи в среднем на 50%. Изменения указанных уродинамических показателей свидетельствуют об объективном уменьшении инфравезикальной обструкции и ирритативной симптоматики при лечении альфа-1-адреноблокаторами. Наиболее частые побочные эффекты при лечении альфа-1-адреноблокаторами – снижение артериального давления и, как следствие этого, головокружение, ортостатическая гипотензия, головная боль, возникающие у 4-10% больных. Это связано с взаимодействием препарата с рецепторами, расположенными не только в ткани предстательной железы (альфа-1а), но и в гладких мышцах сосудов (альфа-1в). Клинически значимое снижение системного АД отсутствует при применении препаратов, взаимодействующих преимущественно с альфа-1а рецепторами (тамсулозин), находящихся в гладкой мускулатуре предстательной железы, шейки мочевого пузыря и простатической части уретры.

У **второй категории пациентов** незначительное увеличение предстательной железы в размерах сочетается с умеренными признаками инфравезикальной обструкции. Если объективные и субъективные показатели качества мочеиспускания не позволяют рекомендовать этим пациентам тактику динамического наблюдения, им **показана терапия препаратами растительного происхождения**, которые, улучшая субъективную оценку пациентами качества мочеиспускания, умеренно воздействуют на объективные параметры и при этом имеют минимальный уровень осложнений и побочных эффектов [8]. Механизм действия этих веществ до конца не известен и нет качественных длительных плацебо-контролируемых исследований, подтверждающих их эффективность. Для приготовления фитотерапевтических препаратов наиболее часто используются *Serenoa repens* (*Sabal serrulata*), *Pygeum africanum*, *Hypoxis rooperi*, *Cucurbita pepo*, *Populus tremula*, *Echinacea purpurea*, *Secale cereale*. При этом первые два растения являются основой для производства подавляющего большинства торговых марок. В Европе на их основе создано около 20 препаратов для

лечения ДГПЖ (Пермиксон, Простагут, Простаплаит, Простасерен, Простесс, Серпенс, Простесс-Уно, Простамол-уно, Аурита, Пепонен, Туриплекс, Тыквсол, Таденан, Трианол).

Некоторые препараты были подвергнуты серьезным клиническим испытаниям и с позиций доказательной медицины подтвердили свою эффективность и безопасность. По данным последних исследований, их эффективность определяется содержанием в них фитостеролов, наиболее важными из которых считаются ситостеролы. Имеющиеся данные по применению фитотерапевтических агентов при лечении ДГП позволяют констатировать, что указанные препараты могут оказывать существенное позитивное влияние на субъективные и объективные проявления заболевания. Между тем, многие исследователи сходятся во мнении, что одним из основных механизмов является «эффект плацебо». Следует помнить, что при длительной терапии этими препаратами их эффективность заметно снижается, что является одним из аргументов теории, объясняющей действие препаратов растительного происхождения «эффектом плацебо». Препараты растительного происхождения приобрели широкую популярность и распространение во многих странах мира из-за своей безопасности и минимальной выраженности побочных реакций а также из-за низкой цены. Растительные экстракты уменьшают выраженность ирритативных и obstructивных симптомов, особенно при объеме простаты менее 50 см<sup>3</sup>, с начальными и умеренно выраженными признаками заболевания и расстройствами мочеиспускания. Считается, что эти препараты подходят для профилактики развития минимально выраженных симптомов нижних мочевых путей. Однако их широкое применение не привело к существенному снижению количества оперативных вмешательств у больных гиперплазией предстательной железы.

**Третья категория пациентов** характеризуется значительным увеличением в размерах предстательной железы при умеренной выраженности obstructивной симптоматики. Этим пациентам с успехом может быть назначена **терапия блокаторами 5- $\alpha$ -редуктазы**, действие которых обусловлено уменьшением предстательной железы в размерах и менее выраженном воздействии на ирритативную симптоматику. Классическим представителем этой фармакологической группы является **финастерид** [5, 9].

Важнейшее значение в патогенезе развития ДГП придать метаболизму тестостерона в 5- $\alpha$ -дигидротестостерон (ДГТ) в клетках предстательной железы. Известно, что ДГП не развивается у мужчин с врожденным дефицитом 5- $\alpha$ -редуктазы, фермента, который превращает тестостерон в ДГТ. Это образование 5- $\alpha$ -дигидротестостерона происходит под воздействием фермента 5- $\alpha$ -редуктазы. В цитоплазме клетки 5- $\alpha$ -дигидротестостерон связывается с андрогенным белковым рецептором и этот комплекс проникает в клеточное ядро, активируя ДНК, что приводит к про-

лиферации клеток предстательной железы. По мере активации андрогенно-рецепторного комплекса уменьшается и образование 5- $\alpha$ -андростандиола, что приводит к росту числа и активности  $\alpha_1$ -адренергических рецепторов простаты с активацией замыкательного механизма шейки мочевого пузыря. Установление роли 5- $\alpha$ -дигидротестостерона и 5- $\alpha$ -редуктазы в патогенезе ДГП привело к созданию препарата финастерид – ингибитора 5- $\alpha$ -редуктазы. Финастерид специфически ингибирует изоэнзим 5- $\alpha$ -редуктазы второго типа, уменьшая концентрацию 5- $\alpha$ -дигидротестостерона в предстательной железе (>90%) и в системном кровотоке приблизительно на 70%, что разрывает патогенетическую цепь развития ДГП. Уменьшение концентрации 5- $\alpha$ -дигидротестостерона в клетках предстательной железы вызывает снижение активности тканевых факторов роста и, следовательно, уменьшение темпов роста простаты. В последнее время получены данные о новом механизме лечебного эффекта финастерид – его **способности ускорять апоптоз** стромы и эпителия простаты. Существует прямая взаимосвязь между низким апоптозом в строме простаты и развитием ДГП. Финастерид является тем препаратом, который, помимо ингибирования 5- $\alpha$ -редуктазы, ускоряет апоптоз эпителия и стромы простаты, что приводит к уменьшению её объема. Обусловленные действием препарата гистологические изменения в предстательной железе отмечались уже через шесть месяцев от начала лечения. Железистые элементы тканей предстательной железы наиболее чувствительны к финастериду. На фоне терапии финастеридом предстательная железа не только не увеличивается, но и постепенно уменьшается в объеме. На сегодня финастерид является единственным препаратом, способным эффективно уменьшать объем простаты при ДГП, снижая, тем самым, степень механического компонента obstructии. Серией морфологических исследований было продемонстрировано, что финастерид приводит к атрофическим процессам в железистой и стромальной тканях предстательной железы, терапия финастеридом на 50% уменьшает долю железистой ткани и эпителиально-стромальное соотношение. Это единственный препарат, влияние которого на ткани доказано морфологически. Финастерид значительно снижает уровень простатического специфического антигена (ПСА) плазмы на 41-71% у пациентов с симптомами ДГП. **Уровень ПСА понижается уже в течение первых трех месяцев примерно на 50% и стабилизируется**, оставаясь стабильно низким на протяжении всего последующего времени приема препарата. Эти изменения необходимо учитывать при дифференциальной диагностике рака простаты и ДГП у больных, длительное время принимающих финастерид. Возрастная норма ПСА для этих пациентов должна быть снижена вдвое. При этом соотношение свободного и общего ПСА не изменяется, и может применяться для дифференциальной диагностики рака простаты.

В журнале The New England Journal of Medicine [14] в 1992 году опубликованы результаты исследования PLESS – Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study – длительное исследование эффективности и безопасности финастерида). В этом исследовании принимали участие 3040 мужчин в возрасте от 45-ти до 78-ми лет с клиническим диагнозом доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), поставленным на основании умеренной и тяжелой симптоматики и увеличенной предстательной железы. Десятью исследовательскими центрами в США принимали участие в этом клиническом исследовании, проведенном двойным слепым плацебо контролируемым методом (1524 мужчины получали финастерид 5 мг, 1516 мужчин – плацебо), целью которого было определить воздействие финастерида 5 мг на течение ДГПЖ и на частоту возникновения показаний к проведению хирургического вмешательства. За четыре года исследования результаты были следующими:

В целом, наблюдалось снижение риска развития острой задержки мочи или хирургического вмешательства на 51% при применении финастерида 5 мг; 199 мужчин (13,2%) в группе плацебо перенесли одну или более хирургических операций для лечения ДГПЖ (к примеру, ТУРП), либо катетеризацию при острой задержке мочи ( $p < 0,001$ ), по сравнению с 100 пациентами (6,6%) в группе принимающих финастерид 5 мг ( $p < 0,001$ ). Если говорить только об острой задержке мочи, то при лечении финастеридом 5 мг наблюдалось снижение риска развития острой задержки мочи на 57%; 99 мужчин (6,6%) в группе плацебо, по сравнению с 42 мужчинами (2,8%) в группе принимавших финастерид, испытывали острую задержку мочи и нуждались в катетеризации ( $p < 0,001$ ) [7].

Относительно хирургических вмешательств: финастерид снизил число хирургических операций на 55% ; 152 мужчины (10,1%) в группе плацебо, по сравнению с 68 мужчинами (4,6%) в группе принимавших финастерид, подвергались хирургической операции на предстательной железе или другому хирургическому вмешательству, связанному с ДГПЖ ( $p < 0,001$ ). На настоящий момент результаты исследования PLESS являются наиболее убедительным доказательством того, что лечение ДГПЖ финастеридом 5 мг приводит к продолжительному улучшению мочевого симптома и снижает вероятность хирургического лечения в будущем. Достоверное снижение вероятности острой задержки мочеиспускания и оперативного лечения отмечается уже через 4 месяца от начала лечения и сохраняется весь период наблюдения.

Благотворное действие финастерида было подтверждено также исследованием MTOPS [16]: за 5,5 лет число случаев применения инвазивной терапии в отношении доброкачественной гиперплазии предстательной железы сократилось на 64%, а распространенность острой задержки мочи – на 67%.

К концу 4-го года терапии максимальная скорость тока мочи увеличивается на 2,5 мл/с против естественного ожидаемого снижения на 0,8-1 мл/с. Данные по естественному течению ДГПЖ свидетельствуют о том, что такой эффект финастерида равнозначен предупреждению 10-летнего прогрессирования болезни. Применение же финастерида в течение только 6 месяцев приводило к возврату клинических симптомов ДГПЖ у всех больных в течение 3-4 месяцев после отмены. Таким образом, **эффект лечения напрямую зависит от длительности применения препарата**. Полученные в исследовании данные показывали, что финастерид **более эффективен при объеме предстательной железы выше 55см<sup>3</sup>** [14, 15].

Действие финастерида направлено на устранение механического компонента обструкции и связано с уменьшением объема предстательной железы. Достоверное уменьшение объема предстательной железы у больных с ДГПЖ происходит за счет атрофии железистого эпителия простаты под влиянием финастерида к концу первого года лечения. McConnell было показано, что в течение 4-х лет лечения объем простаты уменьшился на 18 % в группе мужчин, получавших финастерид 5 мг/сутки, по сравнению с увеличением объема простаты на 14 % в группе больных, получавших плацебо.

Финастерид не связывается с андрогенными рецепторами и не влияет на выработку тестостерона, не дает побочных эффектов, обычно свойственных гормональным препаратам. Финастерид хорошо переносится больными. Количество пациентов, предъявляющих жалобы на нарушение сексуальной функции, снижение либидо, уменьшение объема эякуляции при длительном применении препарата снижается. В течение первого года лечения снижение либидо наблюдалось у 6,4%, импотенция у 8,1%, расстройства эякуляции у 0,8%, уменьшение объема эякулята у 3,7%, гинекомастия у 0,5% и тяжесть в области грудных желез у 0,4% больных. В группе плацебо эти же показатели составили 3,4%, 3,7%, 0,1%, 0,8%, 0,1% и 0,1%, соответственно. Не получено данных, свидетельствующих об увеличении количества побочных эффектов при увеличении длительности лечения финастеридом, наоборот, частота возникновения связанных с половой функцией побочных эффектов уменьшалась в процессе лечения. Через 2-4 года лечения финастеридом снижение либидо наблюдалось у 2,6%, импотенция у 5,1%, расстройства эякуляции у 0,2%, уменьшение объема эякулята у 1,5%, гинекомастия у 1,8% и тяжесть в области грудных желез у 0,7% больных. В группе плацебо эти же показатели составили, соответственно, 2,6%, 5,1%, 0,1%, 0,5%, 1,1% и 0,3%. Отсюда видно, что с течением времени побочные эффекты финастерида сравнимы с таковыми у плацебо.

Финастерид обладает свойством, важным для тех пациентов, которым медикаментозная терапия не принесла ожидаемого эффекта и которым не



удалось избежать операции. Ингибируя васкулогенный эндотелиальный фактор роста, финастерид препятствует неоангиогенезу в ткани простаты и вызывает ее ишемизацию. Его прием в дозе 5 мг на протяжении 3-4 месяцев до операции **позволяет уменьшить выраженность кровотечения** во время ее проведения и раннем послеоперационном периоде, что применяют в качестве предоперационной подготовки, особенно при больших объемах гиперплазии.

**У четвертой категории пациентов** существенное увеличение предстательной железы в размерах сочетается с выраженностью симптомов нижних мочевых путей, однако эти показатели не настолько велики, чтобы рекомендовать больным оперативный путь лечения. Сокращение гладких мышц интерстиция простаты и аденоматозной ткани может составить 40% величины препятствия оттоку мочи. Эта группа пациентов является наиболее тяжелой. Им **показана комбинированная терапия** – блокатор 5- $\alpha$ -редуктазы в сочетании с  $\alpha$ -адреноблокатором. Подобная терапия за счет двойного механизма действия уменьшает объем предстательной железы (результат действия ингибиторов 5- $\alpha$ -редуктазы), увеличивает максимальную скорость потока мочи и значительно снижает выраженность симптоматики (результат действия  $\alpha$ -адреноблокаторов). Эффективность подобного лечения – 95,5%.

Известно, что ДГПЖ приводит к увеличению активности симпатической нервной системы, что вызывает повышение тонуса гладкомышечных структур основания мочевого пузыря и предстательной железы. Адреноблокаторы вызывают ослабление гладкой мускулатуры перечисленных структур путем блокады  $\alpha$ 1-адренорецепторов, вследствие чего уменьшается выраженность динамического компонента симптомов нижних мочевых путей. Комбинированная терапия финастеридом, тормозящим клеточную пролиферацию на гормональном уровне и  $\alpha$ -адреноблокаторами, влияющими на гладкомышечный компонент стромы простаты, позволяет воздействовать на все компоненты обструкции при ДГПЖ, что существенно улучшает результаты терапии. Поэтому финастерид с  $\alpha$ -адреноблокаторами является идеальной комбинацией при сочетании острых нарушений мочеиспускания с большими размерами простаты у больных ДГПЖ. В случае применения данной комбинации проявляются положительные качества каждого препарата, взаимодополняющие друг друга. Так,  $\alpha$ -адреноблокаторы обеспечивают быстрый эффект лечения, в то время как финастерид обеспечивает 25% уменьшение предстательной железы в размерах к концу курса лечения. Частота инвазивных вмешательств при лечении финастеридом и при комбинированной терапии достоверно снижается на 64 и 67 % в сравнении с плацебо [13].

Таким образом, приведенные данные говорят об эффективности медикаментозной терапии, спо-

собности ее не только облегчать страдания больных, но и в ряде случаев избежать операции или создать лучшие условия для хирургического лечения. Безусловно, в связи с разными вариантами клинического течения заболевания, преобладанием ирритативных или обструктивных симптомов необходимо дифференцированно подходить к вопросу лечения ДГПЖ, выбирая монотерапию альфа-адреноблокаторами, ингибиторами 5- $\alpha$ -редуктазы или комбинированную терапию. Необходимо оценивать эффект проведенного лечения с помощью методов клинической и аппаратной уродинамики. Возможности фармакологической коррекции акта мочеиспускания достаточно велики. Поиск оптимальных комбинаций препаратов и технологии применения, безусловно, даст свои результаты.

#### Литература

1. Горилловский, Л.М. Эпидемиология и факторы риска развития доброкачественной гиперплазии предстательной железы / Л.М.Горилловский // Доброкачественная гиперплазия предстательной железы / Н.А. Лопаткин [и др.]; под ред. Лопаткина Н.А. – М., 1997. – С. 10-18.
2. Савченко, Н.Е., Нехирургические методы лечения доброкачественной гиперплазии простаты / Н.Е. Савченко, А.В.Строцкий, П.П. Жлоба. – Минск, 1988. – С. 1-29.
3. Сивков, А.В. Медикаментозная терапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы/ А.В.Сивков// Доброкачественная гиперплазия предстательной железы/ Н.А. Лопаткин [и др.]; под ред. Лопаткина Н.А. – М., 1997. – С. 67-83.
4. Пытель, Ю.А. Медикаментозная терапия гиперплазии простаты/ Ю.А.Пытель // Пленум Всероссийского общества урологов: тез. докл. – Саратов, 1994. – С. 5-19.
5. Лопаткин, Н.А. Длительное лечение больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы проscarом / Н.А. Лопаткин, П.Дж. Ройланс, Э. Стонер // Урол. и нефрол. – 1996. – №1. – С. 2-4.
6. Пушкар, Д.Ю. Алгоритм обследования и лечения больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы/ Д.Ю. Пушкар, П.И. Раснер// РМЖ. – 2002. – Т. 10. – № 26. – С. 42-47.
7. Опыт применения финастериды и теразозина у больных с доброкачественной гиперплазией простаты / Д.Ю.Пушкар [и др.]. // Урол. и нефрол. – 1995. – № 4. – С. 32-35.
8. Горилловский, Л. М. Лечение пермиксоном больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы / Л.М. Горилловский // Клиническая геронтология. – 1997. – № 3. – С. 40-42.
9. Степанов, В.Н. Лечение больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы проscarом MSD (финастерид) / В.Н. Степанов, А.В. Серегин // II Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – 1995. – 274 с.
10. History of 7 093 Patients with Lower Urinary Tract Symptoms Related to Benign Prostatic Hyperplasia Treated with Alfuzosin in General Practice up to 3 Years / B.Lukacs [et al.] // Eur. Urol. – 2000. – Vol. 37. – P. 183-190.
11. Berry, S.J. The development of human prostatic hyperplasia with age / S.J. Berry, D.S. Coffey, P.C. Walsh // J. Urol. – 1984. – Vol. 132. – P. 474-479.
12. A three-month double-blind study of doxazosin as treatment for benign prostatic obstruction / C.R. Chappee [et. al.] // Br. J. Urol. – 1994. – Vol. 74. – P. 50-56.
13. The effects of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia./ McConnell [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 338. – P. 557-563.
14. Gormley, G.J. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia / G.J. Gormley, E.M. Stoner, R.C. Bruskewitz / N. Engl. J. Med. – 1992. – Vol. 327. – P. 1185-1191.
15. Boyle, P.C. Prostate volume predicts outcomes of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials / P.C. Boyle // Urology. – 1996. – Vol. 48. – P. 398-405.
16. Lopor, H. For the Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. The impact of medical therapy on bother due to symptoms, quality of life and global outcome, and factors predicting response / H. Lopor // J. Urol. – 1998. – Vol. 160. – P. 1358-1367.
17. The 4th International Consultation on BPH. Proceedings/ Ed. A. Cockett [et al.] // S.C.I. – Paris, 1997. – P. 13-24.

Поступила 24.10.07