

А.В.Строцкий . Аводарт в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы //Мед. новости.- 2009.-№8.-С.55-57.

Аводарт в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы

Белорусский государственный медицинский университет

В процессе старения во всех органах и тканях происходят различные процессы, в той или иной степени влияющие на их функциональное состояние и морфологическое строение. В одних случаях это приводит к уменьшению функции органов и систем, в других – к развитию заболеваний, не присущих более молодым возрастным группам. У женщин возрастные изменения со стороны органов половой сферы приводят к менопаузе с различными гормональными нарушениями, инволюционными изменениями в матке и других половых органах, сопровождаются значительными изменениями психо-эмоциональной сферы.. Ориентировочным временным пунктом указанных изменений является исчезновение месячных.

У мужчин с возрастом также наблюдаются различные изменения со стороны половой сферы, однако они не носят столь четко очерченный характер по времени и местным проявлениям. Так уменьшение функции половых желез, что сопровождается уменьшением уровня тестостерона в периферической крови, у мужчин далеко не всегда сопровождается ослаблением или исчезновением половой функции как одним из проявлений нормального гормонального фона у мужчин. Далеко не всегда и у всех мужчин наблюдается изменение со стороны других органов и систем, связанных с уменьшением уровня половых гормонов. А поскольку нет четко очерченного временного периода или каких-либо клинических проявлений начала этого процес-

са снижения функции половых желез, то многие появившиеся клинические симптомы не связываются со старением мужского организма.

Одновременно с увеличением возраста отмечается доброкачественный рост предстательной железы. В основе этого процесса лежит гиперплазия ткани парауретральных желез и стромальных элементов центральной зоны предстательной железы. Сам по себе этот процесс не представляет угрозы для жизни, но осложнения со стороны рядом расположенных органов существенно изменяют качество жизни пожилого человека, что требует достаточно длительного медикаментозного, а иногда и хирургического лечения.

Частота доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) зависит от возраста мужчины. Следует отметить, что в различных исследованиях значения частоты ДГПЖ в разном возрасте варьируют, поскольку в одних случаях эти данные основываются на клинических исследованиях, в других – на результатах патоморфологических исследований предстательных желез у умерших мужчин различного возраста. В пяти обобщенных патоморфологических исследованиях различных возрастных групп мужского населения отмечено, что ни у одного из исследованных в возрасте до тридцати лет признаков надозной гиперплазии не было обнаружено [1]. В тоже время у половины мужчин 50-60 лет, а в возрасте старше 80 лет у 90% выявлялась ДГПЖ. Явных эпидемиологически неблагоприятных стран в отношении заболеваемости ДГПЖ по результатам различных обзоров нет [2].

Первые гистологические признаки заболевания можно обнаружить при микроскопическом исследовании предстательных желез уже у тридцатилетних мужчин. Однако клинически значимое заболевание, которое определяется при стандартном клиническом исследовании (пальцевое ректальное исследование, УЗИ, ЯМР), появляется уже в более позднем возрасте. К 50-ти

годам у 50% мужчин уже определяется ДГПЖ, что у части из них требует лечения.

Характер применяемой лечебной тактики у больных ДГПЖ определяется многими факторами. Сразу следует отметить, что к моменту установления диагноза всех больных можно разделить на следующие группы.

1. Больные, не требующие специального лечения.
2. Больные, которым необходимо медикаментозное лечение.
3. Больные, которым необходимо хирургическое лечение.
4. Больные, которых необходимо наблюдать в динамике с использованием специальных методов обследования.

Больные первой группы имеют ДГПЖ, при этом диагноз подтвержден с помощью по меньшей мере ультразвукового исследования, однако она ничем не проявляется клинически (странгурия, никтурия и т.п.). У них нормальный уровень ПСА, креатинина и мочевины, нет остаточной мочи, расширения верхних мочевых путей. Они должны наблюдаться у уролога один раз в году, но необходимости специального лечения у них нет. Это абсолютное большинство больных с впервые установленным диагнозом ДГПЖ, составляющее 65-75%.

У больных второй группы, на фоне диагностированной ДГПЖ, отмечаются клинические проявления заболевания (никтурия, ослабление струи мочи, императивные позывы к мочеиспусканию и т.п.), может определяться остаточная моча до 150 мл. У них выявляются нормальные значения ПСА, мочевины и креатинина, нет расширения верхних мочевых путей. Обычно они сами приходят на прием к урологу, отмечая значительное ухудшение качества жизни, а иногда даже невозможность выполнять свои служебные обязанности из-за расстройств мочеиспускания. Это контингент для медикаментозной терапии, периодичность и объем повторных осмотров которого определяется характером медикаментозной терапии, ее эффективностью, переносимо-

стью и т.п. По данным различных авторов, указанная группа больных составляет 20-25% от всех больных с впервые установленным диагнозом ДГПЖ.

Третья группа больных с ДГПЖ – это больные, у которых при первичном установлении диагноза уже имеются показания для хирургического лечения. Она немногочисленна (1-2%). Это больные, у которых при обследовании выявлена остаточная моча более 150 мл, вторичные камни мочевого пузыря, расширение верхних мочевых путей с или без ХПН.

Самая мало исследованная группа больных – четвертая, которую составляют больные с впервые установленным диагнозом ДГПЖ, на фоне которой одновременно выявляется повышенный уровень ПСА (больше 4нг/мл). У больных этой группы требуется проведение более углубленного исследования простаты (ТРУЗИ, мультифокальная биопсия), более частое наблюдение с мониторингом ПСА для исключения или подтверждения диагноза рака предстательной железы. При этом остается открытым вопрос о возможности назначения этой категории больных современных препаратов – ингибиторов 5-альфа-редуктазы (И5АР), которые могут снижать уровень ПСА при длительном применении.

Границы современной медикаментозной терапии ДГПЖ стали значительно шире, чем 15-20 лет назад. Это обусловлено как развитием фармацевтической промышленности, так и углублением наших представлений о патогенезе заболевания. Исследования причин возникновения и развития ДГПЖ свидетельствуют о том, что наиболее вероятно увеличение простаты происходит в результате повышения активности фермента 5-альфа-редуктазы (5АР). Определено, что с возрастом ее активность возрастает в переходной зоне простаты [3]. С помощью этого фермента в клетках предстательной железы происходит образование дигидротестостерона (ДГТ), который значительно активнее циркулирующего в крови тестостерона [4]. При этом имеется два типа фермента осуществляющие этот процесс [5]. ДГТ сти-

мулирует образование факторов роста, обеспечивающих пролиферацию клеточных элементов стромы предстательной железы, что лежит в основе доброкачественной гиперплазии. В период формирования предстательной железы ДГТ обеспечивает и окончательную дифференцировку эпителиальных клеток. После образования железистой ткани происходит формирование протоков из долек железы со своим эпителиальным покровом [6]. Таким образом, развитие предстательной железы, всех ее элементов происходит под контролем и при непосредственном участии ДГТ, а в пожилом и старческом возрасте это же относится и к процессам гиперплазии, а может быть и рака.

В настоящее время имеется два синтетических препарата, которые способны уменьшать активность 5AR – это финастерид и дутастерид. Финастерид достаточно давно известен как препарат для лечения ДГПЖ, однако исследование его фармакокинетики свидетельствует о его влиянии лишь на второй тип 5AR, что сопровождается снижением уровня циркулирующего в крови ДГТ примерно на 70 % [7,8]. С учетом имеющихся результатов логично предположить, что образование остальной части ДГТ скорее всего катализируется 5AR первого типа [9,10]. Дутастерид является первым селективным ингибитором обоих типов 5AR. Поэтому дутастерид в дозе 0,5 мг/сут уже на первой неделе приема уменьшает уровень ДГТ в крови на 85%, а через 2 недели – на 90% [11].

Клиническая эффективность дутастерида оценена в трех крупномасштабных плацебо–контролируемых рандомизированных исследованиях [12, 13], два из которых (ARIA3001, ARIA3002) проведены в США, а третье (ARIA3003)- в 19 странах. Всего в исследованиях приняло участие 400 центров.

В исследование включались мужчины в возрасте 50 лет и старше с клинически установленным диагнозом ДГПЖ и размером предстательной железы 30 куб см и более. Размеры простаты определялись методом ТРУЗИ. Сте-

пень расстройства мочеиспускания оценивалась по шкале американской урологической ассоциации (AUA-SI). При сумме баллов более 12 больные включались в исследование. Критерием включения в исследование являлась также максимальная скорость мочеиспускания (Q_{max}) 15 мл/с и менее. Не участвовали в исследовании больные с остаточной мочой более 250 мл; после хирургического лечения; с острой задержкой мочи, если не прошло трех месяцев с ее разрешения; больные раком предстательной железы; ранее принимавших ингибиторы 5AP, а также с уровнем ПСА более 10 и менее 1,5 нг/мл. Таким образом, в исследование было включено 4325 больных, из которых 2167 больных получили дутастерид в дозе 0,5 мг/день, а 2158 – плацебо. Исследование продолжалось 24 месяца. Затем в открытую фазу исследования были включены 2340 больных, которым назначался дутастерид в дозе 0,5 мг/сут еще 2 года. Принявших участие во второй части исследования 1188 больных уже получали препарат в течение двух лет (Д/Д группа), а 1152 – плацебо (Р/Д группа).

В результате исследования оказалось, что уже начиная с первого месяца приема дутастерида у больных отмечено уменьшение размеров предстательной железы, что к окончанию приема через 24 месяца нашло свое отражение в статистически достоверном уменьшении общего объема железы на 25,7%, а объема переходной зоны – на 20,4% [14]. Это сопровождалось уменьшением степени расстройств мочеиспускания, что проявилось уменьшением суммарного балла AUA-SI на 4,5 балла, что было больше по сравнению с группой, получавшей плацебо, где уменьшение составило 2,3 балла. При этом максимальная скорость мочеиспускания увеличилась после приема дутастерида на 2,2 мл/с, когда к контрольной группе это увеличение составило только 0,6 мл/с. За двухлетний период наблюдения острая задержка мочи в группе, принимавших дутастерид, наступила у 39 больных, что составило 1,8%, в то время как в группе с плацебо она отмечена у 90 человек. Ча-

стота составила 4,2%. Таким образом, сравнительный риск острой задержки мочи для дутастерида по отношению к плацебо составил 0,43 при доверительном интервале 95%. Следовательно, снижение риска острой задержки мочи у больных ДГПЖ при приеме дутастерида в течение двух лет отмечается на 57% ($p < 0,001$).

Эффект приема препарата сказался и на количестве проведенных оперативных вмешательств у наблюдаемых больных. Прооперировано за время наблюдения было 47 больных на фоне лечения дутастеридом и 89, получавших плацебо. Частота хирургических вмешательств составила соответственно 2,2% и 4,1%. На 48% снизился риск хирургических вмешательств по поводу ДГПЖ в группе, больные которой получали дутастерид.

Анализ четырехлетних результатов применения дутастерида [14] свидетельствовал о том, что уровень ДГТ по мере приема препарата продолжал уменьшаться. К концу четырехлетнего периода это уменьшение составило 95,3%. Это сопровождалось уменьшением объема простаты, которое было выражено в большей степени, чем в течение двух лет, хотя статистически значимого различия в средних значениях объемов предстательной железы через два и четыре года лечения при этом не наблюдалось. Это же относится и к средней скорости мочеиспускания. Увеличение средней скорости мочеиспускания было более выражено при четырехлетнем приеме препарата, чем при двухлетнем, но статистически достоверного различия при этом отмечено не было. Однако уменьшение суммарного балла по шкале AUA-SI было статистически достоверно более выражено через четыре года приема препарата (уменьшение на 6,5 балла), чем через два (уменьшение на 4,4 балла).

В отношении переносимости препарата при столь длительном применении отмечено, что с увеличением длительности приема препарата частота осложнений в виде эректильной дисфункции, гинекомастии, снижения ли-

бидо уменьшалась [15]. Их количество уменьшалось при приеме препарата 4 года по сравнению с двухлетним лечением.

Таким образом, лечение дутастеридом, который обладает ингибирующим воздействием на оба типа 5AR, сопровождается быстрым (в течение двух недель) снижением уровня ДГТ у абсолютного большинства больных ДГПЖ. Это сопровождается уменьшением размеров ДГПЖ, риска острой задержки мочи и частоты хирургических вмешательств по поводу ДГПЖ по сравнению с группой, получавших плацебо. На основании результатов двухгодичных исследований отмечено, что уровень ПСА уменьшается за три месяца на 40%, а через шесть – на 50%. Это следует учитывать при оценке получаемых данных уровней ПСА у больных на фоне лечения дутастеридом. Дальнейшие исследования в этом направлении помогут определить значение дутастерида в профилактике рака предстательной железы.

Литература

1. Foster BA, Cunha GR. Efficacy of various natural and synthetic androgens to induce ductal branching morphogenesis in the developing anterior rat prostate. *Endocrinology* 1999; 140(1): 318-28.
2. Roehrborn CG, McConnell JD. Etiology, pathophysiology, epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED et al. *Campbell's Urology*, 8th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Co 2002: 1297–336.
3. Bruchovsky N, Rennie PS, Batzold FH, *et al*: Kinetic parameters of 5 alpha-reductase activity in stroma and epithelium of normal, hyperplastic, and carcinomatous human prostates. *J Clin Endocrinol Metab* 67: 806–816, 1988
4. Berthaut I, Mestayer C, Portois MC, *et al*: Pharmacological and molecular evidence for the expression of the two steroid 5 alpha-reductase isozymes in normal and hyperplastic human prostatic cells in culture. *Prostate* 32: 155–163, 1997.
5. Iehle C, Radvanyi F, Gil Diez de Medina S, *et al*: Differences in steroid 5alpha-reductase isoenzymes expression between normal and pathological human prostate tissue. *J Steroid Biochem Mol Biol* 68: 189–195, 1999.

6. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, et al. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984;132(3):474–79.
7. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, *et al*, for the Finasteride Study Group: The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* **327**: 1185–1191, 1992.
8. McConnell JD, Wilson JD, George FW, *et al*: Finasteride, an inhibitor of 5 alpha-reductase, suppresses prostatic dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* **74**: 505–508, 1992.
9. Russell DW, and Wilson JD: Steroid 5alpha-reductase: two genes/two enzymes. *Ann Rev Biochem* **63**: 25–26, 1994.
10. Silver RI, Wiley EL, Davis DL, *et al*: Expression and regulation of steroid 5 alpha-reductase 2 in prostate disease. *J Urol* **152**: 433–437, 1994. 1992.
11. Clark R, Hermann D, Gabriel H, *et al*: Effective suppression of dihydrotestosterone (DHT) by GI98745, a novel, dual 5 alpha reductase inhibitor (abstract). *J Urol* **161**: 268, 1999.
12. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, et al. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5 α -reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002;60:434–41.
13. Roehrborn CG. The clinical benefits of dutasteride treatment for LUTS and BPH. *Rev in Urol* 2004;6(Suppl. 9):22–30.
14. Roehrborn C.G., Boyle P., Nickel J. C., Hoefner K., Andriole G., On behalf of the ARIA3001, ARIA3002, AND ARIA3003 study investigators efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (DUTASTERIDE) in men with benign prostatic hyperplasia. *UROLOGY* **60**: 434–441, 2002.
15. <http://www.pbm.va.gov/Clinical%20Guidance/Drug%20Monographs/Dutasteride.pdf>