

Выбор лечения на ранних стадиях ДГПЖ и его влияние на отдаленный прогноз



Велиев Е.И.

Д.м.н., профессор кафедры урологии и хирургической андрологии Российской медицинской академии последипломного образования, заслуженный врач РФ, заведующий урологическим отделением московской ГКБ имени С.П. Боткина (г. Москва).

В рамках проекта «Уроки урологии» д.м.н., профессор кафедры урологии и хирургической андрологии Российской медицинской академии последипломного образования, заслуженный врач РФ, заведующий урологическим отделением московской ГКБ имени С.П. Боткина Евгений Ибадович Велиев рассказал о доступных тактиках лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы и факторах, влияющих на их выбор.

Теория PCAR и толщина периферической зоны

Периферическая зона предстательной железы, которая часто становится источником рака предстательной железы (РПЖ), сегодня представляет собой объект пристального изучения при доброкачественной гиперплазии простаты (ДГПЖ). Это объясняется теорией PCAR, подразумевающей стремление триангулярной железы приобрести более округлую форму по мере того, как она растет [1].

При наличии признаков инфравезикальной обструкции давление в транзиторной зоне повышается. Транзиторная зона увеличивается в объеме и проявляет очевидные гистологические признаки роста. Это, в свою очередь, ведет к истончению периферической зоны, которая не подвергается возрастной гипертрофии. Как итог, толщина предстательной железы обратно пропорциональна внутрипростатическому давлению, возникающему как следствие обструкции [2, 3].

В многофакторном исследовании возраст пациентов был ассоциирован с повышением показателей шкалы IPSS, падением Qmax и уменьшением толщины периферической зоны. Объем и индекс транзиторной зоны в этом исследовании не показали влияния на качество мочеиспускания. Толщина периферической зоны была единственным фактором, коррелирующим с Qmax и объемом остаточной мочи [2].

В этой же работе было отмечено, что объем транзиторной зоны коррелирует с IPSS у пациентов, не принимавших альфа-1-адреноблокаторы (а-АБ) ранее, включая ирритативную симптоматику (в исследовании лишь 18,5% участников ранее принимали а-АБ). Авторы пришли к выводу, что клиническое значение ■

толщины периферической зоны может стать более выраженным, если сможет заменить уродинамические исследования. Требуется дальнейшие исследования того, может ли этот показатель предсказывать ответ на терапию и прогрессию заболевания (острую задержку мочи и необходимость хирургического исследования). В любом случае это новый доступный параметр, независимо связанный с симптомами мочеиспускания у мужчин с ДГПЖ.

Финастерид или дутастерид?

Далее Евгений Ибадович рассмотрел вопросы эффектов ингибиторов 5-альфа-редуктазы (5-АРИ). В частности, сегодня нуждается в ответах ряд вопросов [4]:

- Что происходит при отмене 5-АРИ?
- Персистируют сексуальные расстройства или разрешаются?
- Какова тяжесть побочных эффектов?
- Как следует интерпретировать базу данных с прекращением лечения и какова причина прекращения?

Исследования влияния 5-АРИ на сексуальную функцию показали, что есть три компонента, которые страдают от их применения: либидо, эректильная функция и эякуляция [4]. Показатели негативного влияния при этом схожи для финастерида и дутастерида. Однако в проведенном исследовании [19] только применение дутастерида, но не финастерида было ассоциировано с уменьшением количества гладких мышц в кавернозном теле. Эректильная функция зависит от морфологии полового члена (в основном структуры кавернозного тела). Уменьшение количества гладких мышц в кавернозном теле обычно связано с эректильной дисфункцией (ЭД). Дутастерид ингибирует обе изоформы фермента 5-АР — это отличие от финастерида может объяснять, почему дутастерид способствует более заметным изменениям в морфологии полового члена по сравнению с финастеридом.

Как известно, 5-альфа-редуктаза (5-АР) бывает первого и второго типа. 5-АР-I преимущественно экспрессирована в коже вне гениталий, в печени, мозге, жировой ткани и скелетных мышцах, в меньшей степени — в простате, коже гениталий, яичках, придатках яичков, семенных пузырьках, надпочечниках и почках, а 5-АР-II — в простате, коже половых органов, эпидидимисе, семенных пузырьках и печени [5].

5-АР-I способна влиять на чувствительность к инсулину. Так, 5-альфа-редуктаза связывается со всеми стероидами, в том числе с тестостероном и его производными в связи с ее низкой специфичностью в соединении и высокой аффинностью к жирорастворимым белкам. Сочетание 5-АР с 11-бета-дегидрогеназой ведет к изменению локального метаболизма глюкокортикостероидов, перераспределению жировой ткани и снижению чув-



ствительности к инсулину. На мышах было показано, что ингибирование рецепторов 5-AR-I ведет к снижению чувствительности к инсулину.

В клиническом исследовании после 3 месяцев лечения в группах финастерида и тамсулозина наблюдалось улучшение периферической чувствительности к инсулину [5].

Двойной ингибитор 5-AR-I/ 5-AR-II дутастерид, но не селективный ингибитор 5-AR-II финастерид индуцирует увеличение жировой ткани и снижение чувствительности к инсулину. Метаболические эффекты дутастерида в жировой ткани, по всей видимости, связаны с ингибированием 5-AR-I, которые экспрессируются в жировой ткани; это подтверждается недавней публикацией, демонстрирующей неблагоприятный метаболический фенотип у 5-AR-I-дефицитных мышей [5]. Необходимо дальнейшее изучение влияния метаболического синдрома на течение ДГПЖ и воздействие препаратов, применяемых для лечения ДГПЖ, на липидный и углеводный метаболизм.

Ингибиторы 5-AR при РПЖ

Ключевым компонентом при метастатическом раке предстательной железы (мРПЖ) остается андроген-депривационная терапия (АДТ). Она также применяется в комбинированном лечении с лучевой терапией при РПЖ промежуточной и высокой группы риска, снижая онкоспецифическую смертность. АДТ — наиболее частый вариант лечения при рецидиве после лучевой терапии [8]. При этом три исследования с группой мужчин старше 65 лет продемонстрировали более высокую смертность от острого коронарного синдрома в группе, принимающей АДТ. Сердечно-сосудистые осложнения являются ведущими сопутствующими заболеваниями у пациентов с РПЖ, в связи с чем кардиотоксическое влияние АДТ требует более детального изучения.

При сравнении группы пациентов с РПЖ, получающих дутастерид, с группой плацебо, частота сердечной недостаточности была выше в первой (0,7 и 0,4%, $p = 0,003$). Дутастерид связывают с возможным замедлением развития РПЖ при применении дольше четырех лет у 22,8% пациентов, однако существует высокая вероятность маскировки РПЖ и его «апгрейда». В связи с существующим риском развития сердечной недостаточности при приеме дутастерида необходим тщательный отбор пациентов [9].

Влияние 5-AR на объем ПЖ

Как подчеркнул Евгений Ибадович, в одном из актуальных исследований эффект от применения дутастерида и финастерида относительно объема простаты и ■

показателей шкалы IPSS через 3 и 12 месяцев был равнозначным [10]. Относительно показателя Qmax разница в пользу дутастерида наблюдалась на шестом месяце лечения, но затем показатели вновь сближались.

Таким образом, клинических отличий между препаратами выявлено не было. Стоит упомянуть, что финастерид исследовался на широкой выборке объемов предстательной железы, тогда как раньше сохранялось мнение о большей его эффективности на железах крупного объема. При этом дутастерид изначально исследовался производителем на простатах объемом более 30 см³. Таким образом, на определенном отрезке времени создавалась видимость большей клинической эффективности, по сравнению с финастеридом.

Еще в одном исследовании был выполнен ретроспективный анализ пятилетней безопасности и эффективности монотерапии 5-АРИ у пациентов с ДГПЖ и объемом простаты более 30 см³. Критериями сравнения эффективности выступали IPSS, Qmax, объем остаточной мочи, уровень ПСА и объем простаты. Критерии сравнения безопасности — изменения в шкале международного индекса эректильной функции (МИЭФ) и побочные эффекты. Интервалы сравнения — три месяца, один год и далее — раз в год [11]. Как известно, большая степень ингибирования 5-АР дутастеридом достигается большим снижением циркулирующего дигидротестостерона в сыворотке. Однако большее снижение уровня дигидротестостерона не приводит к более значимому улучшению качества мочеиспускания. По результатам исследования, финастерид (5 мг) в большей мере влияет на снижение интрапростатической концентрации дигидротестостерона и уменьшает стимуляцию предстательной железы. Как дутастерид, так и финастерид улучшают качество мочеиспускания у пациентов с ДГПЖ и объемом простаты более 30 см³, преимущественно за счет снижения уровня внутрипростатической концентрации дигидротестостерона. Преимущественное влияние дутастерида на сывороточный дигидротестостерон при этом не имеет дополнительной роли в лечении ДГПЖ [12].

Изменения показателей сравнения эффективности были равными в обеих группах через пять лет. Отказ от приема препаратов в связи с эректильной дисфункцией, нарушением эякуляции и снижением либидо оказался значительно выше в группе дутастерида (5,1 > 3,1%; 2,4 > 1,8%; 2,7 > 1,4% соответственно, $p < 0,01$). Частота побочных эффектов (огрубение и боли в молочных железах) была также выше в группе пациентов, принимавших дутастерид (3,5 > 12%, $p < 0,01$). Евгений Ибадович посчитал ожидаемым тот факт, что дутастерид и финастерид достигают эффективности через шесть месяцев, а эффективность препаратов сопоставима через один год и пять лет наблюдения. В то же время неожиданным оказалось увеличение количества расстройств половой функции при приеме дутастерида через пять лет в сравнении с одним годом терапии.



Конверсия комбинированной терапии в монотерапию

Другое исследование сравнивало эффект при переходе с комбинированной терапии 5-АРИ и а-АБ на монотерапию, а также рассматривало факторы, вызывающие побочные эффекты после перехода на монотерапию [13].

У 35 из 60 пациентов (58,3 %) в группе монотерапии снизился V_{\max} мочевого пузыря (по цистометрии), а гиперактивность пузыря встречалась на 17,6% чаще после отмены а-АБ силодозина, но исследователи посчитали, что это статистически незначимые факты.

У большинства пациентов не наблюдалось ухудшения с точки зрения симптомов нижних мочевых путей (СНМП) после перехода на монотерапию через 12 месяцев комбинированной. Значимыми факторами риска, ухудшающими качество мочеиспускания после отмены а-АБ, при этом являлись масса тела и индекс массы тела. Данные факторы можно считать ключевыми в решении о потенциальной смене терапии.

В то же время исследование SMART-1 показало, что переход на монотерапию 5-АРИ через 24 недели комбинированной терапии является слишком ранним, так как не достигается максимальный эффект на СНМП. Снижение показателей IPSS и риска инфравезикальной обструкции при монотерапии дутастеридом достигается через два месяца, прогрессируя к двенадцатому месяцу [14]. Также в исследовании CombAT переход на монотерапию 5-АРИ через 12 месяцев видимо не снижал эффективность лечения [15].

Дополнительные комбинации лекарственных препаратов

При применении только тамсулозина частота никтурии снизилась на 44,6%, при добавлении к тамсулозину десмопрессина — на 64,3% [20]. При добавлении десмопрессина к тамсулозину более значительно увеличился начальный период сна (83,2 до 123,8 мин vs 82,1 до 160,0 мин). Хотя комбинированное лечение тамсулозином и десмопрессином было более эффективным при лечении ноктурии, изменение IPSS было более значительным в группе тамсулозина.

Комбинированная терапия десмопрессином и алфузозином привела к снижению среднего числа ноктурии на 36% по сравнению с 25% при терапии только алфузозином. 12-недельное проспективное рандомизированное исследование эффективности антихолинэргического или антидиуретического агента (солифенацин, десмопрессин) как средств добавочной терапии с а-АБ (тамсулозин) при СНМП показало снижение ночной полиурии через 8 и 12 недель при использовании десмопрессина и уменьшение объема мочевого пузыря при подключении солифенацина [16]. ■

Как отметил Евгений Ибадович, часто комбинированная этиология СНМП требует, соответственно, комбинированной терапии. Он напомнил, что до начала 1990-х гг. лечение пациентов с ДГПЖ было представлено лишь наблюдением или хирургическим вмешательством. В последние 15 лет появился ряд новых методов лечения, самые распространенные из которых — терапия 5-АРИ и а-АБ. Финастерид доступен на европейском рынке с 1992 г., а дутастерид — с 2002 г. [17].

Японскими специалистами проводилась оценка эффективности комбинаций препаратов тамсулозина, дутастерида, имидафенацина в отношении симптомов гиперактивного мочевого пузыря у пациентов с ДГПЖ. По результатам, изменения при оценке по шкале гиперактивного мочевого пузыря составили — 1,99 при терапии тамсулозин плюс дутастерид и -3,12 для варианта тамсулозин и дутастерид плюс имидафенацин [18]. Проводя предоперационную оценку пациентов, необходимо учитывать выраженную эффективность такой комбинированной терапии у некоторых групп больных.

В целом, как заключил Евгений Ибадович, успешное лечение СНМП основывается на понимании новых концепций и теорий патофизиологии предстательной железы. В достижении клинического эффекта как комбинированная терапия, так и хирургическое лечение имеют важное значение.

Источники:

1. Herbison AE et al. *Br J Urol*, 1999.
2. Kwon JK et al. *BJU Int*, 2015.
3. Watanabe H et al. *Prostate*, 1998.
4. Traish A et al. *Rev End Metab Disord*.
5. Upreti R et al. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014.
6. Upreti R et al. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012.
7. Dowman JK et al. *Endocrinology*, 2013.
8. Edelman S et al. *Clin Genitourinary Cancer*, 2014.
9. Andriole GL et al. *N Engl J Med*, 2010.
10. Nickel JC et al. *BJU Int*, 2011.
11. Kaplan SA et al. *Int J Clin Pract*, 2012.
12. Clark RV et al. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004.
13. Matsukawa Y et al. *J Urol*, 2017.
14. Barkin J et al. *Eur Urol*, 2003.
15. Roehborn CH et al. *Eur Urol*, 2010.
16. Shin et al. *Clin Interventions*, 2014.
17. Kuiper et al. *BMC Urology*, 2016.
18. Yamanishi T et al. *Jap Urol Assoc*, 2017.
19. Da Silva MHA, 2018
20. Taha DE, 2018.

Материал подготовила В.А. Шадеркина

Видео можно посмотреть здесь:

