

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы в соматической практике

#04/07

А. Л. Верткин, О. Б. Полосьянц, Р. Х. Кешоков

Увеличение продолжительности жизни, старение населения, с одной стороны, и лучшая диагностика, изменение требований к качеству лечения, с другой, привели к необходимости поиска новых методов терапевтических воздействий, эффективность и безопасность которых доказана в международных рандомизированных клинических исследованиях. В то же время в России существуют некие особенности менталитета, проявляющиеся смирением огромной части возрастного населения с низким качеством жизни, отсутствием у пациентов мотивации к поиску альтернативных медицинских услуг и обращением за медицинской помощью только в учреждения первичного звена при развитии неотложных состояний. Причем эти положения справедливы и в отношении врачей первичного звена, у которых порой также отсутствует мотивация к оказанию специализированной помощи. Ситуация осложняется тем, что в среднем на каждого пожилого человека, а их, по прогнозам ООН, к 2050 г. будет уже почти 15% от всего населения планеты, приходится по 4–5 заболеваний и в последующие 10 лет прибавятся еще по 1–2 болезни. Эти данные, полученные в клинике, подтверждаются результатами аутопсии, свидетельствующими (О. В. Зайратьянц, С. В. Колобов, 2004) о том, что по мере старения увеличивается процент больных с двумя и более основными заболеваниями, совокупность которых и предопределяет летальный исход (*табл. 1*).

Поэтому проблема эффективного и безопасного лечения при наличии комбинированной патологии становится особенно актуальной в практике любого специалиста. В настоящее время все чаще употребляется термин «социально значимые заболевания», под которым подразумеваются, как правило, наиболее массовые, изменяющие качество жизни и определяющие ее прогноз, патологии. Безусловно, к ним в первую очередь можно отнести артериальную гипертензию (АГ). В последние годы наблюдаются определенные успехи в ее лечении: состоялись фундаментальные открытия в изучении патофизиологических механизмов возникновения АГ, появились новые классы эффективных гипотензивных препаратов. Стало казаться, что вопрос эффективного лечения АГ наконец-то будет решен. Однако на практике применение так называемых основных классов гипотензивных препаратов: диуретиков, β -адреноблокаторов, антагонистов кальция и ингибиторов АПФ далеко не всегда приводит к наилучшему результату в конкретной клинической ситуации. А одним из аргументов недостаточной эффективности при этом как раз и является наличие комбинированной патологии.

Наиболее частой комбинацией у мужчин с АГ является доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ). Об этом свидетельствуют данные Московского городского центра патолого-анатомических исследований.

Проведенные в 2004 г. 1346 вскрытий показали, что

- 173 (39%) мужчин умерли от ИБС;
- 153 (88%) имели АГ и 20 (12%) — ренальную АГ;
- 62 (36%) из 153 больных с АГ имели ДГПЖ, в том числе 15 (9%) — со стенозом уретры разной степени;
- 6 (30%) мужчин с ренальной АГ имели ДГПЖ со стенозом уретры разной степени.

Таким образом, все мужчины с ИБС имели АГ, при этом ДГПЖ диагностирована у 68 из 173 (38,3%) больных ИБС с АГ.

В 2005 г., по данным 1471 вскрытий:

- 259 (42%) мужчин умерли от ИБС;
- 219 (85%) имели АГ и 40 (15%) — ренальную АГ;
- 71 (41%) из 219 больных с АГ имели ДГПЖ, в том числе 20 (12%) — со стенозом уретры разной степени;
- 11 (30%) мужчин с ренальной АГ имели ДГПЖ со стенозом уретры разной степени.

Все мужчины с ИБС имели АГ, ДГПЖ при этом диагностирована у 72 из 259 (27,8%) больных ИБС с АГ.

При этом просветительская работа с населением страны, многочисленные лечебно-профилактические мероприятия позволили создать высокую степень понимания того, что АГ является основным фактором риска острых сосудистых катастроф с высоким уровнем смертности. В то же время наличие длительного течения ДГПЖ ассоциировано с высоким риском инфицирования и камнеобразования в мочевых путях, хронической почечной недостаточности и др. (см. *рисунок*). Более того, по нашим данным в 25% случаев источником для тромбоэмболии легочной артерии являются вены малого таза, в том числе в 40% на фоне ДГПЖ.

Нами проведен анализ 128 внезапно умерших мужчин в стационаре скорой медицинской помощи, у которых на секции сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и заболевание ДГПЖ обнаружены соответственно в 58,6% и 34,0% случаев. При этом как основной клинический диагноз ДГПЖ констатирован почти в 2 раза реже, а ССЗ, наоборот, в 19 раз чаще. В то же время при формулировке сопутствующей патологии клиницистами с большей частотой указана ДГПЖ и крайне редко — ССЗ. Это наглядно свидетельствует о том, что ориентация и нацеленность лечащих врачей естественно определяется широко известным положением о распространенности и прогностическом значении ССЗ. Тем не менее следует указать, что среди осложнений ДГПЖ на секции выявляли цистит (гнойный, геморрагический), камни мочевого пузыря, пиелонефрит (восходящий, гнойный), хроническую почечную недостаточность и уросепсис. Здесь уместно также привести данные о том, что смертность в трех мегаполисах РФ от болезней мочеполовой системы составляет 2,5% (О. В. Зайратьянц, 2005). Можно полагать, что ДГПЖ и ее осложнения среди причин смертности от этих заболеваний составляют значительную часть.

Известно, что после 50 лет частота АГ в популяции составляет 60–70%, треть из которых составляют мужчины, при этом у половины их них диагностируется ДГПЖ. Таким образом, каждый 5–6-й мужчина после 50 лет имеет комбинацию АГ и ДГПЖ.

При выборе лечения больного с ДГПЖ и АГ следует иметь в виду некоторые предосторожности в связи с тем, что использование диуретиков может привести к острой задержке мочи вследствие форсированного диуреза, прием β -адреноблокаторов и антагонистов кальция — к нарушению тонуса мочевого пузыря и усугублению расстройств мочеиспускания, а прием ингибиторов АПФ — к прогрессированию имеющейся гиперкалиемии и почечной недостаточности.

В последние годы большое внимание уделяется α -рецепторному аппарату, расположенному в предстательной железе. Возникающая в результате роста и прогрессирования ДГПЖ стимуляция α -рецепторного аппарата приводит к повышению тонуса гладкомышечных структур основания мочевого пузыря, задней уретры и предстательной железы. С этим механизмом, по мнению многих исследователей, связано развитие динамической обструкции при ДГПЖ. Выяснено, что существуют различные подтипы α -адренорецепторов, и этим определяется неодинаковое действие лекарственных препаратов, обладающих α -адреноблокирующим действием. Было установлено, что в наибольшем количестве в предстательной железе человека присутствует подтип α -1_A, составляющий до 70% всех ее адренорецепторов, и именно он отвечает за сокращение гладкомышечных элементов предстательной железы, оказывая влияние на развитие динамической обструкции при ДГПЖ. Назначение же α -адреноблокаторов приводит к снижению тонуса гладкомышечных структур шейки мочевого пузыря и предстательной железы, что, в свою очередь, проявляется уменьшением уретрального сопротивления и, как следствие, к уменьшению инфравезикальной обструкции.

Использование антагонистов α -адренорецепторов для лечения ДГПЖ было изучено во многих клинических исследованиях. Они показали быстрое наступление эффекта, уменьшение симптомов заболевания и улучшение тока мочи. Современные препараты, обладающие селективностью к различным подтипам α -адренорецепторов, приводят к уменьшению симптомов ДГПЖ, достигая в отдельных случаях 60–75%-ного снижения их выраженности, при этом они оказывают влияние как на обструктивные, так и на ирритативные симптомы заболевания, подтверждаясь при исследовании уродинамических показателей. Более того, согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов (*табл. 2*) показанием для назначения α -адреноблокаторов является АГ в сочетании с ДГПЖ и дислипидемией. Если же вернуться к вышеописанным летальным исходам, то при ретроспективном анализе α -адреноблокаторы назначались только в 7% при сочетании ДГПЖ и АГ. Преимущественно больные получали терапию ателололом или эналаприлом.

ДГПЖ представляет собой увеличение предстательной железы, связанное с усиленным клеточным ростом. Ее развитие приводит к появлению обструктивных и ирритативных симптомов

со стороны нижних мочевыводящих путей, накоплению остаточной мочи, снижению объемной скорости мочеиспускания и вследствие этого появлению медицинских, эмоциональных, социальных проблем, снижению качества жизни.

Наиболее серьезным осложнением ДГПЖ, требующим принятия экстренных мер, является острая задержка мочи (ОЗМ), т. е. скопления мочи в мочевом пузыре из-за невозможности самостоятельного мочеиспускания с болезненными позывами на мочеиспускание. В ее патогенезе участвуют механические и динамические механизмы. У пожилых мужчин в ответ на постепенно возрастающую инфравезикальную обструкцию (механический фактор) изменяется нервная регуляция и тонус гладкомышечных клеток детрузора повышается. Гистоморфологическая структура стенки мочевого пузыря постепенно изменяется: мышечные элементы замещаются соединительной тканью, развивается трабекулярность. Объем мочевого пузыря увеличивается. Процесс переходит в стадию декомпенсации — развивается гипотония гладкомышечных клеток детрузора (динамический фактор). В такой ситуации любой провоцирующий фактор (переохлаждение, прием алкоголя, острой пищи, длительное сидячее положение, запор и др.) вызывает венозный застой в малом тазу, вены шейки мочевого пузыря расширяются, возникает отек предстательной железы. Это, в свою очередь, приводит к деформации, сдавлению простатической части уретры. На фоне уже имеющихся патологических изменений детрузора развивается ОЗМ.

Риск развития ОЗМ также связывают с увеличением возраста и выраженностью симптомов нарушенного мочеиспускания. Так, вероятность развития ОЗМ у мужчин в возрасте старше 70 лет в 8 раз выше, чем у сорокалетнего. У пожилых мужчин ОЗМ часто переходит в хроническую форму и вызывает воспаление в мочевыводящих путях (инфекционные агенты могут быть привнесены при катетеризации мочевых путей), хронические цистит и пиелонефрит, камнеобразование. При гипотрофированной стенке мочевого пузыря развиваются пузырно-мочеточниково-лоханочные рефлюксы, приводящие к билатеральному уретерогидронефрозу и хронической почечной недостаточности.

Таким образом, ОЗМ является важнейшей проблемой, а ее успешное лечение и профилактика обеспечит не только качественную жизнь, но и увеличение ее продолжительности.

Основной медицинской инстанцией, куда обращаются пациенты с ОЗМ, является скорая медицинская помощь (СМП). Так, например, обращаемость мужчин с ДГПЖ на станцию скорой помощи по поводу острой задержки мочеиспускания составила среди мужчин в возрасте от 60 до 74 лет — 3–5 обращений в год (на 1000 населения), от 75 до 89 лет — 8–10 обращений в год (на 1000 населения); среди мужчин в городе с населением 300 000 число обращений составляет 233–250 в год; в Москве число обращений по поводу заболеваний мочеполовой системы составляет 99 616 в год.

Естественно, что в этих условиях дополнительная информация для врачей СМП о причинах ОЗМ, взаимосвязи ДГПЖ и АГ, значении терапевтических воздействий представляет особую актуальность. Среди решений, направленных на улучшение данной ситуации, было введение с 2006 г. в стандарт медицинской помощи назначения больным с ОЗМ на догоспитальном этапе α_1 -адреноблокатора доксазозина.

Стандарт медицинской помощи больным с задержкой мочи предполагает описание модели пациента, диагностику (*табл. 3*), лечение (*табл. 4*).

Модель пациента

Возрастная категория: взрослые, дети.

Нозологическая форма: задержка мочи.

Код по МКБ-10: R 33.

Фаза: острое состояние.

Стадия: первое обращение.

Осложнения: вне зависимости от осложнений.

Условия оказания: скорая медицинская помощь.

Селективность доксазозина в отношении α_1 -адреноблокаторов более чем в 2 раза выше, чем у празозина, что определяет его бо́льшую эффективность и безопасность (*табл. 5*). После приема внутрь доксазозин почти полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Пища замедляет

всасывание доксазозина примерно на 1 ч, но не оказывает существенного влияния на его фармакокинетику. Биодоступность препарата колеблется в пределах 65%. В крови 98–99% доксазозина циркулирует в связи с плазменными белками. Концентрация доксазозина после приема внутрь достигает максимума через 2–3 ч. Период полувыведения в плазме крови составляет 19–22 ч, что значительно больше, чем у всех других α_1 -адреноблокаторов, и позволяет принимать его 1 раз в день (табл. 5).

Помимо высокой гипотензивной эффективности и безопасности при применении доксазозина происходит значительное уменьшение симптомов ДГПЖ. При этом выраженность обструктивных и ирритативных расстройств заболевания уменьшается на 50%.

Установлено, что дисфункция мочевого пузыря при ДГПЖ связана с развитием гипоксии детрузора, сопровождающейся изменениями на ультраструктурном уровне (О. Б. Лоран, Е. А. Вишневецкий, 2003; О. Б. Лоран и др., 1996). Применение доксазозина не только снижает тонус гладкомышечных элементов шейки мочевого пузыря, предстательной железы и простатического отдела уретры, но и за счет вазодилатации пузырных артерий уменьшает гипоксию, оказывая позитивное влияние на обменные процессы в стенке мочевого пузыря.

Однако благоприятное влияние доксазозина на состояние предстательной железы и акт мочеиспускания, наблюдаемые в отдаленном периоде лечения, не могут быть объяснены только α_1 -адреноблокадой. Было показано, что данный эффект может быть связан со способностью стимулировать апоптоз клеток предстательной железы, связанной с химическим строением препарата (наличием в нем хиназолинового ядра).

Таким образом, проблема ДГПЖ сегодня является междисциплинарной. Об этом свидетельствуют высокая частота ее развития у сосудистых больных, частая обращаемость по поводу осложненных ее форм на станции скорой медицинской помощи. При этом низкая приверженность больных к использованию современных медикаментозных средств требует консолидации усилий разных специалистов.

А. Л. Верткин, доктор медицинских наук, профессор

О. Б. Полосьянец, кандидат медицинских наук

Р. Х. Кешоков

МГМСУ, ГКБ № 50, Москва