

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ СИМПТОМОВ НИЖНЕГО МОЧЕВОГО ТРАКТА, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРОСТАТЫ

Мирхамидов Джалал Халилович¹, Мухтаров Шухрат Турсунович²,
Асадуллаев Абдулла Абдумаратович²

1 - Ташкентская медицинская академия, Республика Узбекистан, г. Ташкент;

2 - Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр урологии, Республика Узбекистан, г. Ташкент

ПРОСТАТА ХАВФСИЗ ГИПЕРПЛАЗИЯСИ БИЛАН БОҒЛИҚ ПАСТКИ СИЙДИК ЙЎЛЛАРИ СИМПТОМЛАРИНИ КОНСЕРВАТИВ ДАВОЛАШНИНГ ЗАМОНАВИЙ ЖИҲАТЛАРИ

Мирхамидов Джалал Халилович¹, Мухтаров Шухрат Турсунович²,
Асадуллаев Абдулла Абдумаратович²

1 - Тошкент тиббиёт академияси, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.;

2 – Республика ихтисослаштирилган урология илмий-амалий тиббиёт маркази, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

MODERN ASPECTS OF CONSERVATIVE THERAPY OF LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS DUE TO BENIGN PROSTATE HYPERPLASIA

Mirkhamidov Djalal Khalilovitch¹, Mukhtarov Shukhrat Tursunovich², Asadullaev Abdulla Abdumaratovich²

1 - Tashkent Medical Academy, Republic of Uzbekistan, Tashkent;

2 - Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Urology, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: info@tta.uz

Резюме. Пастки сийдик йўллари симптомлари, простата хавфсиз гиперплазияси, кексайиш, геронтология қидирув сўзлари бўйича PubMed, Medical-Science, Elibrary, Web of Science, Scopus тизимларида 2010-2020 йиллардаги компьютер маълумотлари базасида адабиётлар ўрганилди. Олинган маълумотлар тахлилга кўра, пастки сийдик йўллари симптомларининг этиологияси кўп омиллиги билан характерланиши, жаҳонда уларни даволаш учун касаллик симптомларининг намоён бўлишидан келиб чиққан ҳолда турли гуруҳ дори воситалари қўлланилиши аниқланди. Охириги йилларда тадқиқотчиларнинг эътибори ёши катта ва кекса инсонларда пастки сийдик йўлларидаги ёш билан боғлиқ морфофункционал ўзгаришларни ўрганишга қаратилганлиги ва бу жараёнда циркулятор гипоксия асосий ўринда туриши аниқланди.

Калит сўзлар: пастки сийдик йўллари симптомлари, простата хавфсиз гиперплазияси, консерватив даволаш

Abstract. Literature data was studied using search words: lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia, aging, gerontology, for 2010-2020 in computer databases: PubMed, Medical-Science, Elibrary, Web of Science, Scopus. Analysis of literature data showed that LUTS are characterized by a multifactorial etiology and for their treatment many different groups of drugs are used in the world based on the clinical manifestation of the symptoms of the disease. It has been revealed that in recent years, special attention of researchers has been paid to the study of age-related morphofunctional changes in the lower urinary tract in elderly and senile people, and the main role in these processes is given to circulatory hypoxia.

Key words: symptoms of the lower urinary tract, benign prostatic hyperplasia, conservative therapy.

Симптомы нижнего мочевого тракта (СНМТ) являются одним из наиболее частых жалоб у взрослых мужчин. Они оказывают серьезное влияние на качество жизни и приводят к значительным экономическим затратам [1,2]. СНМТ прогрессируют динамически: у некоторых пациентов они сохраняются и усиливаются в течение длительного периода времени, у других их выраженность может уменьшаться. Как правило, СНМТ связаны с инфравезикальной обструкцией (ИВО), обусловленной доброкачественной гиперплазией простаты (ДГП). Однако они не всегда

вызываются заболеваниями простаты. Различные типы дисфункции мочевого пузыря также могут участвовать в патогенезе СНМТ, включая гиперактивность детрузора (ГД)/гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП), нарушение активности/гипоактивность детрузора, а также другие структурные или функциональные изменения мочевыводящих путей и окружающих тканей [3]. Считается, что воспаление также играет роль в патогенезе и прогрессировании ДГП. Кроме того, многие неврологические состояния могут вносить вклад в развитие СНМТ, особенно никтурия. На

протяжении последних 50 лет трансуретральная резекция (ТУР) ДГП остается «золотым стандартом» хирургического лечения этого заболевания [4].

У большинства пациентов операция со временем приводит к полной ликвидации или существенному уменьшению расстройств мочеиспускания, однако у 10–25% мужчин после хирургического устранения обструкции в отдаленном периоде сохраняются расстройства мочеиспускания, преимущественно в виде ирритативной симптоматики [5].

К настоящему времени предложено много способов консервативной терапии, позволяющих влиять на результаты лечения СНМТ. С этой целью общепринятыми является использование динамического наблюдения, альфа-адреноблокаторов, ингибиторов 5 α -редуктазы, антагонистов мускариновых рецепторов, ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа, агонистов бета-3-адренорецепторов и различных препаратов растительного происхождения. Также широко применяется консервативная терапия с использованием разных групп препаратов в комбинации.

Динамическое наблюдение (ДН) считается приемлемым вариантом для многих мужчин с невыраженными симптомами, поскольку только у части из них на фоне отсутствия лечения могут развиваться острая задержка мочи (ОЗМ) и такие осложнения, как почечная недостаточность или камни мочевого пузыря, а у других мужчин симптоматика остается стабильной при наблюдении в течение года. Примерно у 85% пациентов с СНМТ легкой степени в течение года отсутствует отрицательная динамика. Наиболее весомыми прогностическими факторами неэффективности ДН являются увеличение беспокойства симптомами и ОЗМ. Поэтому для ДН подходят мужчины с неосложненными СНМТ легкой и умеренной степени тяжести, которые не обеспокоены симптомами [6].

Растительные препараты – фитотерапия.

Лекарственные препараты на основе растений изготавливают из корней, семян, цветочной пыльцы, коры или ягод. Они могут включать экстракт одного растения (монопрепараты) или двух или более растений (комбинированные препараты). Наиболее часто применяют такие растения, как *Cucurbita pepo* (семена тыквы); *Nuxia vomitoria* (южноафриканское растение); *Pygeum africanum* (кора африканского сливового дерева); *Secale cereale* (ржаная пыльца); *Serenoa repens* (синоним *Sabal serrulata*; плоды американской карликовой пальмы, пальмы сереноа) и *Urtica dioica* (корень крапивы двудомной) [7].

Самыми важными составляющими фитотерапии служат фитостеролы, в-ситостерол, жирные кислоты и лектины. В исследованиях *in vitro* по-

казано, что экстракты растений обладают противовоспалительным, антиандрогенным или эстрогенным свойством; уменьшают уровень глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ); подавляют ароматазу, липооксигеназу, фактор роста, стимулирующий пролиферацию клеток простаты, α -адренорецепторы, 5-АР, мускариновые холинорецепторы, рецепторы дигидропиридина или ваниллоидные рецепторы и нейтрализуют свободные радикалы. Эти свойства не подтверждены в условиях *in vivo*, и точный механизм действия растительных экстрактов остается неясным [8].

Альфа-адреноблокаторы подавляют действие эндогенно выделяемого норадреналина на гладкомышечные клетки простаты, и тем самым, снижают тонус простаты и ИВО. Тем не менее, α 1-блокаторы оказывают слабое влияние на сопротивление инфравезикального отдела, а улучшение СНМТ на фоне лечения слабо коррелирует с обструкцией [9].

В связи с этим могут играть роль другие механизмы. Альфа-1-адренорецепторы, расположенные вне простаты (например, в мочевом пузыре и/или в спинном мозге), и другие подтипы α 1-адренорецепторов (α 1B- или α 1H-адренорецепторы) могут выступать в качестве медиаторов положительного действия α -блокаторов. Побочные эффекты на фоне терапии, вероятно, обусловлены воздействием α 1-блокаторов на α 1-адренорецепторы кровеносных сосудов, центральной нервной системы и гладкомышечных клеток вне простаты.

Доступные препараты включают: алфузозина гидрохлорид (алфузозин); доксазозина мезилат (доксазозин); силодозин; тамсулозина гидрохлорид (тамсулозин); теразозина гидрохлорид (теразозин) и нафтопидил. α -блокаторы имеют различные формы дозирования. Хотя разные формы обладают разной фармакокинетикой и профилем переносимости, они создают умеренный общий клинический эффект. Косвенные и ограниченные прямые сравнения показали, что все α 1-блокаторы имеют сопоставимую эффективность при применении в соответствующих дозах. Хотя для достижения максимального улучшения симптоматики требуется несколько недель, статистически значимое преимущество над плацебо наблюдается уже в первые часы или дни приема [10].

Альфа-1-блокаторы позволяют уменьшить выраженность как накопительных, так и никтурических симптомов. Хотя, по данным исследований с наблюдением менее года, эффективность α 1-блокаторов не зависит от размера простаты, при более длительном наблюдении их эффективность выше у пациентов с небольшим объемом железы (< 40 см³). Эффективность α 1-блокаторов

не зависит от возраста. Они не уменьшают размер простаты и не предотвращают риск развития ОЗМ при более длительном наблюдении. Тем не менее, снижение показателя IPSS и улучшение Q_{\max} на фоне терапии $\alpha 1$ -блокаторами сохраняются в течение как минимум 4 года [11].

Альфа-1-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 связано со снижением или отсутствием семенной жидкости во время эякуляции, причем фактором риска считается молодой возраст [12].

Ингибиторы 5 α -редуктазы. Влияние андрогенов на простату опосредовано дигидротестостероном (ДГТ), который образуется из тестостерона под действием фермента 5-AR, стероидного фермента, связанного с ядром. Этот фермент существует в виде двух изоформ: 5-AR 1-го типа и 5-AR 2-го типа. Для клинического применения доступны два ингибитора 5-AR: дутастерид и финастерид. Финастерид подавляет только 5-AR 2-го типа, тогда как дутастерид одинаково эффективно подавляет 5-AR 1-го и 2-го типов (двойной ингибитор 5-AR). Ингибиторы 5-AR, действующие путем индуцирования апоптоза эпителиальных клеток простаты, способствуют уменьшению размера простаты на 18-28% и уровня простатспецифического антигена (ПСА) до 50% после 6-12 месяцев лечения. Средний объем уменьшения простаты и снижение уровня ПСА могут быть более выражены после длительного лечения [13].

При длительном приеме финастерида уровень ДГТ снижается примерно на 70%, а при приеме дутастерида - на 95%. При этом концентрация ДГТ в простате на фоне приема обоих ингибиторов 5-AR уменьшается примерно одинаково (на 85-90%). Клиническая эффективность, по сравнению с плацебо, наблюдается при длительности лечения минимум 6-12 месяцев. Дутастерид и финастерид в одинаковой степени эффективны при лечении СНМТ. Уменьшение выраженности симптомов зависит от исходного размера простаты [14].

Антагонисты мускариновых рецепторов. Антимускариновый эффект этих препаратов заключается в блокировании мускариновых рецепторов, которые активируются ацетилхолином, выделяющимся из парасимпатических нервных окончаний, в детрузоре, и тем самым подавляет произвольные сокращения детрузора. Антихолинергические препараты также обладают спазмолитическим действием на гладкие миоциты, а по некоторым данным, оказывают местное ане-

стезирующее действие и имеет способность ингибировать фосфодиэстеразу. Для лечения ГАМП/накопительных симптомов зарегистрированы следующие антагонисты мускариновых рецепторов: дарифенацин гидробромид (дарифенацин); фезотеродина фумарат (фезотеродин); оксибутинина хлорид (оксибутинин); пропиверина хлорид (пропиверин); солифенацин сукцинат (солифенацин); толтеродин тартрат (толтеродин) и тропспия хлорид [15].

Эффективность антимускариновых препаратов в качестве монотерапии оценивали у взрослых мужчин с симптомами ГАМП при отсутствии ИВО. Толтеродин позволяет уменьшить выраженность императивного недержания мочи, учащенного мочеиспускания за сутки или в дневное время, мочеиспускания, связанного с urgenностью, а также улучшить восприятие пациентом эффективности лечения. Солифенацин статистически значимо улучшает средние показатели восприятия состояния мочевого пузыря, средние показатели вопросников по ГАМП и общее восприятие проблем с мочевым пузырем, а фезотеродин позволяет уменьшить частоту мочеиспускания, число эпизодов urgenности и императивного недержания мочи. В исследованиях с открытым приемом толтеродин показано уменьшение частоты мочеиспускания за сутки, выраженности никтурии, императивного недержания и показателя шкалы IPSS через 12-25 недель терапии. Теоретически антимускариновые препараты потенциально ослабляют силу сокращений детрузора, что может привести к увеличению объема остаточной мочи или задержке мочи [16].

Агонисты бета-3-адренорецепторов. Бета-3-адренорецепторы являются преобладающим типом бета-рецепторов, экспрессируемых в гладких мышечных клетках детрузора, и их стимуляция, как считается, вызывает расслабление детрузора. Мирабегрон в дозе 50 мг стал первым агонистом бета-3-адренорецепторов, доступным для клинической практики, который одобрен для лечения ГАМП у взрослых. Мирабегрон интенсивно изучали в трех 12-недельных исследованиях, проведенных в Европе, Австралии, Северной Америке и Японии [17].

Результаты показали эффективность мирабегрона в отношении симптомов ГАМП, включая учащенное мочеиспускание, urgenное недержание мочи, urgenность и восприятие пациентом эффективности лечения. Эти исследования включали преимущественно женщин, и показано снижение частоты мочеиспускания, urgenности и urgenного недержания мочи, а также увеличение объема мочеиспускания и статистически значимое уменьшение эпизодов никтурии по сравнению с плацебо и монотерапией толтеродином [18].

По данным одного из проведенных исследований, оценивали дополнительный прием мирабегрона по поводу симптомов ГАМП, сохраняющихся на фоне тамсулозина (0,2 мг/сут) у мужчин с ДГП, комбинированная терапия превосходила монотерапию по улучшению показателя шкалы симптомов ГАМП, urgency, учащенного мочеиспускания в дневное время, домена накопительных симптомов шкалы IPSS и индекса качества жизни [19].

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа.

Ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ) повышают концентрацию и пролонгируют активность внутриклеточного цГМФ, снижая таким образом тонус гладкой мускулатуры детрузора, простаты и уретры. Окись азота и ингибиторы ФДЭ-5 также могут вносить вклад в мочеиспускание, подавляя рефлекторные проводящие пути спинного мозга и нейротрансмиссию в уретре, простате и мочевом пузыре. При длительном применении ингибиторы ФДЭ-5 увеличивают кровоснабжение и оксигенацию нижних мочевыводящих путей [20]. Кроме того, они уменьшают выраженность воспаления в простате и мочевом пузыре. Точный механизм действия ингибиторов ФДЭ-5 остается неизученным. Хотя в клинических исследованиях изучали применение нескольких селективных ингибиторов ФДЭ-5, только тадалафил (в дозе 5 мг 1 р/сут) зарегистрирован для лечения СНМТ у мужчин [21].

Также имеются сообщения о положительном влиянии гипербарической оксигенации на гемодинамику детрузора, регрессию расстройств мочеиспускания, качество жизни пациентов в отдаленные сроки после трансуретральной резекции простаты [22].

Таким образом, анализ данных литературы показал, что СНМТ характеризуются многофакторностью этиологии и для их лечения в мире используются множество различных групп лекарственных препаратов исходя из клинического проявления симптомов заболевания.

В последние годы особое внимание исследователей обращено на изучение возрастных морфофункциональных изменений нижних мочевых путей у людей пожилого и старческого возраста.

Определены закономерности активации ваниллоидных и пуринергических рецепторов уротелия мочевого пузыря у мужчин пожилого и старческого возраста при гиперфункции уротелия, системном атеросклерозе и их сочетании. Доказано, что уровень активности ваниллоидных и пуринергических рецепторов уротелия в процессе нормального остается стабильным, а при патологическом старении урогенитального тракта, характеризующегося гиперфункцией уротелия на фоне системного атеросклероза, происходит дос-

товерное повышение активности ваниллоидных пуринергических рецепторов уротелия с нарастанием тяжести патологии, достигая максимума у людей старческого возраста с сочетанием ГАМП и атеросклероза [23].

Также имеются данные о том, что в процессе старения происходит ремоделирование сосудистого русла стенки мочевого пузыря, что приводит к развитию в ней склеротических изменений и сопровождается снижением эластичности. Данные изменения могут быть одним из звеньев патогенеза развития симптомов нарушения функции нижних мочевых путей у лиц пожилого и старческого возраста [24].

Причины данных морфофункциональных нарушений, на сегодняшний день, до конца не изучены и в литературе описываются противоречиво. Однако основная роль в этих процессах, по мнению большинства авторов, отводится циркуляторной гипоксии.

Литература:

1. Martin, S.A., et al. Prevalence and factors associated with uncomplicated storage and voiding lower urinary tract symptoms in community-dwelling Australian men. // *World J Urol*, 2011. 29: 179.
2. Société Internationale d'Urologie (SIU), Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS): An International Consultation on Male LUTS., Chapple C. & Abrams P., Editors. 2013.
3. Chapple, C.R., et al. Lower urinary tract symptoms revisited: a broader clinical perspective. *Eur Urol*, 2008. 54: 563.
4. Littlejohn J.O. et al. Transurethral resection of the prostate: the new old standard. // *Curr. Opin. Urol.* – 2002. – N.1 (12). – P. 19–23.
5. Urodynamic pressure flow studies can predict the clinical outcome after transurethral prostatic resection / P. Rodrigues, A. M. Lucon, G. C. Freire, S. Arap // *J. Urol.* – 2001. – Т. 165, № 2. – С. 499–502.
6. Netto, N.R., Jr., et al. Evaluation of patients with bladder outlet obstruction and mild international prostate symptom score followed up by watchful waiting. // *Urology*, 1999. 53: 314.
7. Madersbacher S., et al. Plant extracts: sense or nonsense? // *Curr Opin Urol*, 2008. 18: 16.
8. Buck, A.C. Is there a scientific basis for the therapeutic effects of *Serenoa repens* in benign prostatic hyperplasia? Mechanisms of action. // *J Urol*, 2004. 172: 1792.
9. Michel, M.C., et al. Alpha1-, alpha2- and beta-adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate. // *Br J Pharmacol*, 2006. 147 Suppl 2: S88.
10. Barendrecht, M.M., et al. Do alpha1-adrenoceptor antagonists improve lower urinary tract symptoms by reducing bladder outlet resistance? // *Neurourol Urodyn*, 2008. 27: 226.
11. Roehrborn, C.G., et al. 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. 57: 123.

12. van Dijk, M.M., et al. Effects of alpha(1)-adrenoceptor antagonists on male sexual function. Drugs, 2006. 66: 287.

13. Naslund, M.J., et al. A review of the clinical efficacy and safety of 5alpha-reductase inhibitors for the enlarged prostate. // Clin Ther, 2007. 29: 17.

14. Nickel, J.C., et al. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). // BJU Int, 2011. 108: 388.

15. Goldfischer, E.R., et al. Efficacy and safety of oxybutynin topical gel 3% in patients with urgency and/or mixed urinary incontinence: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. // Neurourol Urodyn, 2015. 34: 37.

16. Hofner, K., et al. Safety and efficacy of tolterodine extended release in men with overactive bladder symptoms and presumed non-obstructive benign prostatic hyperplasia. // World J Urol, 2007. 25: 627.

17. Yamaguchi, O., et al. Efficacy and Safety of the Selective beta3 -Adrenoceptor Agonist Mirabegron in Japanese Patients with Overactive Bladder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Finding Study. Low Urin Tract Symptoms, 2015. 7: 84.

18. Sebastianelli, A., et al. Systematic review and meta-analysis on the efficacy and tolerability of mirabegron for the treatment of storage lower urinary tract symptoms/overactive bladder: Comparison with placebo and tolterodine. // Int J Urol, 2018. 25: 196.

19. Ichihara, K., et al. A randomized controlled study of the efficacy of tamsulosin monotherapy and its combination with mirabegron for overactive bladder induced by benign prostatic obstruction. // J Urol, 2015. 193: 921.

20. Giuliano, F., et al. The mechanism of action of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. // Eur Urol, 2013. 63: 506.

21. Vignozzi, L., et al. PDE5 inhibitors blunt inflammation in human BPH: a potential mechanism of action for PDE5 inhibitors in LUTS. // Prostate, 2013. 73: 1391.

22. Рыбачков В.В., Шорманов И.С., Рыжков А.И. Отдаленные результаты хирургического лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы совместно с гипербарической оксигенацией. // Вестник Ивановской медицинской академии. - 2014. - № 2 (19). – С.63-65.

23. Пранович А.А., Прощаев К.И. Биологические предикторы старения мочеполовой системы. // Геронтология. - 2018. - №1 (6). – С.1-13.

24. Куликов С.В., Шорманов И.С., Соловьев А.С. Структурные преобразования мочевого пузыря и его сосудистой системы у мужчин пожилого и старческого возраста. // Экспериментальная и клиническая урология. -2020. №2. – С.124-129.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ СИМПТОМОВ НИЖНЕГО МОЧЕВОГО ТРАКТА, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРОСТАТЫ

Мирхамидов Дж.Х., Мухтаров Ш.Т., Асадуллаев А.А.

Резюме. Изучены данные литературы по поисковым словам: симптомы нижнего мочевого тракта, доброкачественная гиперплазия простаты, старение, геронтология, за 2010-2020 год в компьютерных базах данных: PubMed, Medical-Science, Elibrary, Web of Science, Scopus. Анализ данных литературы показал, что СНМТ характеризуются многофакторностью этиологии и для их лечения в мире используются множество различных групп лекарственных препаратов исходя из клинического проявления симптомов заболевания. Выявлено, что в последние годы особое внимание исследователей обращено к изучению возрастных морфофункциональных изменений нижних мочевых путей у людей пожилого и старческого возраста, и основная роль в этих процессах отводится циркуляторной гипоксии.

Ключевые слова: симптомы нижнего мочевого тракта, доброкачественная гиперплазия простаты, консервативная терапия.