

## ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ СИМПТОМОВ НИЖНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Д.Ю. Пушкарь, А.В. Бормотин  
Кафедра урологии МГМСУ, Москва

Рассматриваются современные подходы к лечению доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ). Представлены данные об этиологии, клинике и диагностике ДГПЖ. Обсуждаются возможности применения при ДГПЖ  $\alpha_1$ -адреноблокаторов и ингибиторов 5 $\alpha$ -редуктазы. Обосновываются методы комбинированной терапии ДГПЖ с использованием  $\alpha_1$ -адреноблокаторов (короткий курс) и ингибиторов 5 $\alpha$ -редуктазы, а также  $\alpha_1$ -адреноблокаторов в сочетании с антихолинергическими препаратами у больных ДГПЖ с симптомами гиперактивного мочевого пузыря. Значительное место уделено лечению острой задержки мочи.

**Ключевые слова:** доброкачественная гиперплазия предстательной железы, инфравезикальная обструкция, простат-специфический антиген,  $\alpha_1$ -адреноблокаторы, ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы

### Введение

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) – распространенный морфологический диагноз, который устанавливается у 90 % мужчин старше 80 лет [1]. Пациенты с клиническими признаками ДГПЖ предъявляют различного рода жалобы, связанные с симптомами нижних мочевыводящих путей (СНМП), непосредственно с увеличением простаты и наличием инфравезикальной обструкции (ИВО) [2]. Лечение этого заболевания можно разделить на три основных направления: динамическое наблюдение; медикаментозная терапия и оперативное вмешательство. Хирургическое лечение долгие годы было единственным эффективным методом борьбы с нарушениями мочеиспускания, обусловленными ДГПЖ, а трансуретральная резекция простаты (ТУРП) стала здесь “золотым стандартом” лечения. Начало 1990-х гг. ознаменовалось резким увеличением интереса урологов к вопросам медикаментозной терапии расстройств мочеиспускания, и популярность этого подхода неуклонно растет [3, 4].

От 20 до 30 % пациентов не удовлетворены результатами проведенного лечения, не отмечают уменьшения симптомов нарушения мочеиспускания и улучшения качества жизни. Скорее всего это связано с неправильной оценкой функции НМП при

ДГПЖ и вследствие этого – выбором неадекватного подхода к лечению. Своевременное определение наличия и степени ИВО при ДГПЖ является наиболее важным критерием выбора метода лечения и повышения его эффективности.

### ДГПЖ: эпидемиология, этиология, морфологические аспекты

Распространенность ДГПЖ в различных возрастных группах населения можно достоверно установить только на основании изучения аутопсийного материала. В 1984 г. Berry S.J. и соавт. [1] обобщили результаты пяти подобных исследований. Морфологически ДГПЖ отсутствовала у всех мужчин в возрасте до 30 лет. Примерно у половины мужчин от 50 до 60 лет имелись морфологические признаки ДГПЖ. У мужчин старше 80 лет ДГПЖ выявлена почти в 90 % случаев. По данным обзоров литературы, распространенность ДГПЖ примерно одинакова во всех странах мира [5].

Нормальная ткань простаты состоит из стромы (гладкомышечная и соединительная ткань) и эпителия (железистый компонент), соотношение которых в норме составляет 2 : 1. У мужчин с ДГПЖ это соотношение нарушается за счет увеличения доли стромального компонента (5 : 1) [6]. Стромальная пролиферация гладкой мускулатуры предстательной железы

является причиной возникновения т. н. динамического компонента ИВО у больных ДГПЖ (сокращение гладкой мускулатуры шейки мочевого пузыря и простаты) [7].

Морфологически ДГПЖ представлена стромальной и эпителиальной гиперплазией. Эти пролиферативные процессы выявляются исключительно в переходной зоне и периуретральных железах [8].

Клинически гиперплазия простаты проявляется рядом характерных признаков:

- ирритативная симптоматика;
- обструктивные симптомы;
- признаки острой (ОЗМ) и хронической задержки мочи;
- признаки инфекции мочевыводящих путей или уросепсиса;
- наличие камней мочевого пузыря;
- гематурия;
- признаки хронической почечной недостаточности (ХПН).

С учетом того факта, что многие урологические заболевания могут сопровождаться сходной с ДГПЖ симптоматикой, окончательный диагноз зачастую устанавливается лишь после исключения всех прочих [9]. Так как риск наличия морфологических, макроскопических и клинических проявлений ДГПЖ напрямую связан с возрастом, предполагается, что все они причинно связаны между собой [10]. Это утверждение легло в основу теории возрастного увели-

чения простаты и возникновения СНМП.

Клинический диагноз ДГПЖ может быть установлен при наличии хотя бы двух из нижеперечисленных признаков: умеренные или выраженные СНМП по результатам вопросников (IPSS  $\geq$  8); увеличение объема простаты ( $V > 30$  мл); снижение максимальной скорости потока мочи ( $Q_{\max} < 15$  мл/с) [11, 12]. В настоящее время известно, что значительная часть симптомов ДГПЖ может быть связана с зависимым от массы тела повышением резистентности уретры, ведущим к ИВО, а также с возрастной дисфункцией мочевого пузыря [13].

Мужчины с объемом простаты более 50 см<sup>3</sup> имеют в 5 раз больший риск развития умеренных или выраженных СНМП и в 3 раза больший риск наличия выраженной ИВО, выражающейся в снижении  $Q_{\max} < 10$  мл/с. Эти факты являются свидетельством тесной связи между СНМП, ИВО и объемом простаты.

Ряд факторов повышает риск развития ДГПЖ, а именно: место проживания, плохие социально-экономические условия, пониженная сексуальная активность, вазэктомия в анамнезе, употребление алкоголя, цирроз печени, артериальная гипертензия, курение, специфическая диета и ожирение. Тем не менее нет ни одного убедительного доказательства, что какой-либо из этих факторов оказывает непосредственное влияние на развитие ДГПЖ [5].

### Методы диагностики ДГПЖ

Гиперплазия простаты, СНМП и ИВО тесно связаны между собой. Для оценки степени их выраженности используются различные неинвазивные методы исследования. Пальцевое ректальное исследование (ПРИ), несмотря на широкую распространенность, является очень неточным методом определения объема простаты [14]. Для более точного его определения используются ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитнорезонансная (МРТ) и компьютерная (КТ) томография. КТ и МРТ являются очень дорогими методами исследования и не могут

использоваться в рутинной практике. Стандартным методом измерения размеров предстательной железы в последние годы стало трансректальное УЗИ (ТрУЗИ) [15].

На данный момент простат-специфический антиген (ПСА) является наиболее ценным маркером, исследование которого в сыворотке крови необходимо для диагностики и наблюдения за течением ДГПЖ и рака предстательной железы (РПЖ).

Уровень ПСА, равный 4 нг/мл, принято считать порогом нормы, при превышении которого показано выполнение биопсии предстательной железы (БПЖ). Значения показателей ПСА в пределах от 4 до 10 нг/мл, как правило, сочетается с низкой частотой выявления РПЖ по результатам БПЖ. Эти границы показателей ПСА принято называть “серой зоной”, т. к. наиболее часто в такой ситуации врачи сталкиваются с трудностями в дифференциальной диагностике ДГПЖ и РПЖ.

По причине того, что ПСА является белком, вырабатываемым в нормальной предстательной железе, он не является специфичным по отношению к заболеванию.

Иными словами, повышение уровня ПСА может быть обусловлено рядом причин, среди которых наиболее значимыми являются:

- РПЖ;
- ДГПЖ;
- наличие воспаления или инфекции в простате;
- ишемия или инфаркт простаты.

Таким образом, повышение уровня ПСА в крови не всегда свидетельствует о наличии злокачественного процесса. Только у каждого четвертого мужчины с уровнем ПСА от 4 до 10 нг/мл диагностируется РПЖ; частота негативных биопсий составляет 70–80 %.

При ДГПЖ часто наблюдается умеренное увеличение сывороточного уровня ПСА. Установлена корреляция между объемом простаты и уровнем ПСА. Чем больше объем предстательной железы, тем больше ПСА попадает в сыворотку крови, поэтому у мужчин с простатой больших размеров уровень ПСА может превышать

пороговые значения нормы. Таким образом, ПСА может быть маркером не только РПЖ, но и ДГПЖ.

За последнее десятилетие обнаружены новые молекулярные формы ПСА, которые могут быть полезными для диагностики РПЖ и ДГПЖ. Эти молекулярные формы, включая изоформы рго-ПСА и b-ПСА, методы обнаружения которых находятся в стадии разработки, помогут более точно проводить дифференциальную диагностику между ДГПЖ и РПЖ. Считается, что высокий уровень b-ПСА в сыворотке крови часто обнаруживается у мужчин с высоким уровнем общего ПСА и наличием в анамнезе негативных биопсий простаты [16]. Точный механизм повышения уровней общего ПСА и b-ПСА неизвестен. Образование b-ПСА путем разрушения внутренней структуры ПСА может говорить о том, что при ДГПЖ образуется особая протеаза, обеспечивающая перестройку ПСА, не характерную для нормальной ткани и ткани РПЖ. Уровень b-ПСА был низок или не определялся у пациентов контрольной группы без признаков ДГПЖ или РПЖ, а также у молодых и здоровых мужчин, женщин и у пациентов после радикальной простатэктомии. Необходимо проведение дальнейших исследований для определения диагностической ценности показателя b-ПСА у пациентов с наличием ДГПЖ в сочетании с высоким уровнем ПСА.

СНМП – наиболее частые клинические признаки ДГПЖ. Оценить степень их выраженности и эффективность проводимой терапии стало возможным после разработки и широкого внедрения вопросников. Такие вопросники, как International Prostate Symptom Score (IPSS) или American Urological Association Symptom Index (AUA-SI), получили широкое распространение и среди специалистов, проводящих клинические исследования, и в повседневной практике [17].

Точное измерение степени выраженности ИВО стало возможным с внедрением уродинамических методов исследования. Являясь неинвазивным и недорогим исследованием, урофлоуметрия широко используется

в ходе клинических исследований и в практической медицине для измерения степени выраженности ИВО. Недостатком этого метода является низкая специфичность, т. к. снижение скорости потока мочи может быть обусловлено не только ИВО, вызванной ДГПЖ, но и рядом других причин.

### Принципы медикаментозной терапии ДГПЖ

Традиционно лечение ДГПЖ сводится к решению двух основных задач: уменьшению выраженности симптомов и улучшению качества мочеиспускания. У большинства пациентов с клиническими проявлениями ДГПЖ отмечается повышенное внимание к своему заболеванию в связи с боязнью прогрессирования и риском развития РПЖ [18]. Многие пациенты обеспокоены перспективой оперативного лечения по поводу ДГПЖ и вероятностью развития ОЗМ [19].

#### Показания к проведению консервативного (медикаментозного) лечения ДГПЖ:

- суммарный балл IPSS  $\geq 8$  и  $< 19$ ;
- QOL (шкала оценки качества жизни) не менее 3 баллов;
- $Q_{\max}$  от 5 до 15 мл/с;
- объем мочеиспускания не менее 100 мл;
- объем остаточной мочи не более 150 мл;
- наличие противопоказаний к оперативному лечению в связи с сопутствующими заболеваниями;
- социальные причины, в частности категорический отказ пациента от инвазивного метода лечения.

#### Противопоказания к назначению консервативного лечения ДГПЖ:

- подозрение на РПЖ;
- воспалительные заболевания НМП в стадии обострения;
- нейрогенные нарушения;
- рубцовый процесс в малом тазу;
- камни мочевого пузыря;
- значительный размер “средней доли” простаты;
- частые приступы макрогематурии и тяжелая степень почечной и печеночной недостаточности;
- индивидуальная непереносимость препаратов.

В последнее время медикаментозная терапия ДГПЖ заняла прочное место среди других методов лечения и базируется на результатах исследований патогенеза гиперпластического процесса в простате и механизма действия лекарственных препаратов.

Ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы (5-АР) и  $\alpha_1$ -адреноблокаторы – два основных класса лекарственных средств, созданных для лечения ДГПЖ и имеющих различные механизмы действия. Согласно рекомендациям American Urological Association (AUA),  $\alpha_1$ -адреноблокаторы должны применяться для кратковременного лечения пациентов с симптомами ДГПЖ, тогда как терапия ингибиторами 5-АР ( $\pm$   $\alpha_1$ -адреноблокаторы) показана для проведения длительного курса терапии больных, имеющих симптомы ДГПЖ и увеличенную простату [20]. Фитотерапия также является одним из методов лечения симптомов ДГПЖ, но ее популярность в разных странах очень различается.

### Альфа $_1$ -адреноблокаторы в лечении ДГПЖ

Механизм возникновения нестабильности детрузора у больного ДГПЖ, по-видимому, обусловлен изменением его активности по отношению к адренергическим влияниям на фоне ослабления сократительных свойств в результате гипертрофии. Перерастяжение мочевого пузыря, особенно в области мочепузырного треугольника, а также рост гиперплазированной ткани простаты приводят к локальному повышению активности  $\alpha$ -адренорецепторов. По мнению Пытеля Ю.А. и Винарова А.З. [21], узлы гиперплазии вызывают нарушение кровообращения в области шейки мочевого пузыря и задней уретры, что наряду с уменьшением порога возбудимости детрузора и шейки мочевого пузыря, а также одновременным включением механизмов, обеспечивающих мочеиспускание, приводит к дисфункции детрузора, проявляющейся ирритативными симптомами.

Кроме того, в патогенезе расстройств мочеиспускания существенную роль играет тяжелая гипоксия

детрузора на фоне его ультраструктурных изменений [22]. Доказано уменьшение числа холинергических рецепторов при нестабильном детрузоре.

Сокращение гиперплазированной гладкомышечной ткани простаты, шейки мочевого пузыря и уретры контролируется посредством  $\alpha$ -адренергической стимуляции [23]. Исследования последних лет показали, что ДГПЖ приводит к увеличению активности симпатических нервных волокон, что вызывает повышение тонуса гладкомышечных структур основания мочевого пузыря, задней уретры и предстательной железы. Кратковременное или длительное назначение  $\alpha_1$ -адреноблокаторов оказывает лечебное воздействие, устраняя динамический компонент ИВО посредством расслабления гладкой мускулатуры простаты и шейки мочевого пузыря. Улучшение кровоснабжения мочевого пузыря, имеющее место на фоне лечения  $\alpha_1$ -адреноблокаторами, приводит к улучшению биоэнергетики детрузора и восстановлению его сократительной способности.

Изучение применения  $\alpha_1$ -адреноблокаторов у пациентов с симптомами ДГПЖ проведено в многочисленных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях [24–29]. В них в первую очередь оценивали эффективность  $\alpha_1$ -адреноблокаторов в отношении облегчения симптоматики и влияния на скорость потока мочи, но не ставили задачу оценки риска прогрессирования заболевания. На фоне терапии этими препаратами зарегистрировано статистически значимое уменьшение выраженности СНМП по сравнению с плацебо (на 2–4 балла по шкале AUA-SI). Это сочеталось с увеличением  $Q_{\max}$ , улучшением качества жизни и индекса ВП (BPH Impact Index). В итоге после проведения мета-анализа всех исследований с  $\alpha_1$ -адреноблокаторов в 1999 г. в рекомендациях AUA появилось заключение, что все четыре  $\alpha_1$ -адреноблокатора приблизительно одинаково уменьшают выраженность симптоматики и увеличивают скорость потока мочи у больных ДГПЖ [20, 30].

В настоящее время в России доступны  $\alpha$ -адреноблокаторы альфузозин, теразозин, доксазозин и тамсулозин. Вопрос выбора оптимального препарата внутри данной группы перестал в последние годы определяться степенью воздействия лекарственного средства на симптоматику, а зависит в основном от удобства применения, доступности и индивидуальных предпочтений уролога. По результатам сравнения эффективности, безопасности и удобства применения лидирующее положение в России и странах Европы занимают тамсулозин и альфузозин.

Омник — селективный  $\alpha_1$ -адреноблокатор, выпускаемый в виде двух лекарственных форм. Это капсулы с модифицированным высвобождением, содержащие по 0,4 мг тамсулозина, и таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые оболочкой и также содержащие 0,4 мг тамсулозина (форма Окас). Эффективность и безопасность лечения при применении обеих лекарственных форм одинаковы. Различие препаратов заключается в том, что всасывание Омника в капсулах несколько замедляется после приема пищи, тогда как прием Омника Окас обеспечивает длительное и медленное высвобождение тамсулозина вне зависимости от приема пищи. Максимальная концентрация препарата в крови достигается через 6 часов, постоянная концентрация — к 4-му дню.

Дальфаз — селективный  $\alpha_1$ -адреноблокатор, также выпускаемый в двух лекарственных формах: таблетках, покрытых оболочкой, содержащих по 5 мг альфузозина (ретард), и многослойных таблетках с пролонгированным высвобождением активного вещества, содержащих по 10 мг альфузозина (форма СР). Проведенные на животных исследования показали, что альфузозин обладает весьма высокой избирательностью и специфичностью действия на  $\alpha_1$ -адренорецепторы, которое в 40 раз превосходит его влияние на  $\alpha_2$ -адренорецепторы [31]. Эффективность и безопасность лечения при применении обеих лекарственных форм абсолютно одинаковы. Разница — в рекомендуемой

кратности приема: таблетки, содержащие 10 мг альфузозина, принимаются 1 раз в сутки, а содержащие 5 мг — 2 раза.

Частота побочных эффектов, в первую очередь гипотонии, головокружения, головной боли, практически одинакова для всех селективных  $\alpha_1$ -адреноблокаторов. Различные по интенсивности нежелательные явления регистрируются у 10–16 % пациентов [32, 33]. В основе механизма их возникновения лежит воздействие препаратов на гладкую мускулатуру сосудистой стенки, приводящее к вазодилатации с возможным депонированием крови на периферии, особенно при резкой перемене положения тела после длительного отдыха. Поэтому препараты этой группы рекомендуют принимать перед сном, особенно в начале лечения. Из всех  $\alpha_1$ -адреноблокаторов Омник Окас обладает наибольшей уроселективностью и в меньшей степени влияет на артериальное давление, что делает его наиболее предпочтительным для приема в пожилом возрасте.

Другим побочным эффектом, описанным у  $\alpha_1$ -адреноблокаторов, является ретроградная эякуляция, которая встречается примерно в равной степени при применении всех препаратов этой группы. Также описана возможность анэякуляторного полового акта. Этот побочный эффект реже отмечается при приеме Дальфаза, что делает предпочтительным его назначение молодым, сексуально активным пациентам.

С учетом высокой эффективности и малого количества побочных эффектов селективные  $\alpha_1$ -адреноблокаторы в последние годы стали препаратами выбора в медикаментозной терапии ДГПЖ. Они применяются в лечении пациентов со слабой или умеренно выраженной симптоматикой, а также у ожидающих операцию или желающих избежать хирургического вмешательства [34].

#### **Лечение ОЗМ назначением двух $\alpha_1$ -адреноблокаторов**

ОЗМ — частое и наиболее грозное осложнение ДГПЖ. Именно боязнь задержки мочи, а не симптомы рас-

стройства мочеиспускания зачастую приводит больного на консультацию к урологу. Известно, что в среднем ОЗМ встречается у 10 % мужчин старше 70 лет [35]. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что при увеличении объема простаты более 40 см<sup>3</sup> и уровня ПСА крови выше 1,4 нг/мл риск развития ОЗМ возрастает в 4 раза [36]. Вероятность ОЗМ у мужчины старше 70 лет в 8 раз выше, чем у 40-летнего [36].

Тактика лечения пациентов с ОЗМ целиком зависит от вероятности восстановления самостоятельного мочеиспускания. В большинстве стран наиболее популярный метод — дренирование мочевого пузыря уретральным катетером. Так, в частности, поступают 98 % опрошенных британских урологов [37], причем длительность дренирования прямо пропорциональна вероятности восстановления самостоятельного мочеиспускания и увеличивается в 1,4 раза при пролонгации этого периода с 1 до 7 суток [35]. Отметим, что негативной стороной длительной катетеризации является риск присоединения катетерной инфекции и уретрита [38]. Desgrandchamps F. в своем выступлении на XXI съезде Европейской урологической ассоциации в 2005 г. привел результаты собственного исследования, доказавшие, что оптимальная продолжительность дренирования мочевого пузыря уретральным катетером с учетом риска возникновения осложнений не превышает 3 дней.

При наличии показаний может использоваться медикаментозная терапия с назначением антибактериальных, антигистаминных, спазмолитических и других препаратов. Исход терапии, направленной на восстановление самостоятельного мочеиспускания при ОЗМ, во многом зависит от факторов, ее спровоцировавших.

При экстренной госпитализации врачи в большинстве случаев не располагают всей необходимой информацией, которая позволила бы выполнить больному одномоментную простатэктомию или ТУРП. Особое значение имеет отсутствие данных об

уровне ПСА, что не позволяет исключать наличия РПЖ. В некоторых урологических клиниках в таких ситуациях, а также в отсутствие тенденции к восстановлению самостоятельного мочеиспускания после удаления катетера практикуется выполнение открытой или троакарной цистостомии, которая помимо риска возникновения интра- и послеоперационных осложнений является социально дезадаптирующей операцией и исключает возможность дальнейшего проведения больному медикаментозной терапии.

В работах последних лет доказано, что использование  $\alpha_1$ -адреноблокаторов может увеличить вероятность восстановления самостоятельного мочеиспускания у больных ДГПЖ с впервые возникшей ОЗМ после удаления уретрального катетера и уменьшить необходимость в последующем хирургическом вмешательстве [37–42]. Так, 70,5 % опрошенных урологов начинают терапию  $\alpha_1$ -адреноблокаторами непосредственно в день установки уретрального катетера [37].

В настоящее время на кафедре урологии МГМСУ накоплен богатый опыт медикаментозного лечения ОЗМ путем назначения  $\alpha_1$ -адреноблокаторов на фоне кратковременного (3–4 суток) дренирования мочевого пузыря уретральным катетером 18–20 Ch. Несколько лет назад мы сообщали о результатах ретроспективного анализа историй болезни 50 пациентов, поступивших в приемное отделение нашей клиники с диагнозом ОЗМ при ДГПЖ. Всем пациентам в день поступления мочевой пузырь был дренирован уретральным катетером и назначен альфузозин в дозе 10 мг в сутки. Доля пациентов с восстановившимся мочеиспусканием составила 36 %, что существенно меньше, чем в аналогичных по дизайну международных исследованиях. Это заставило нас искать пути повышения эффективности медикаментозной терапии, чтобы восстановить самостоятельное мочеиспускание у больных ОЗМ.

Одним из таких шагов стала выработка алгоритма, в рамках которого пациентам при поступлении в при-

емное отделение сразу после дренирования мочевого пузыря уретральным катетером назначалось одновременно два  $\alpha_1$ -адреноблокатора: альфузозин по 10 мг и тамсулозин по 0,4 мг один раз в день. При выборе препаратов был принят во внимание тот факт, что альфузозин – единственный  $\alpha_1$ -адреноблокатор, для которого лечение ОЗМ значится среди официально зарегистрированных показаний. Тамсулозин – второй из двух уроселективных нетитруемых  $\alpha_1$ -адреноблокаторов, и хотя лечение ОЗМ отсутствует среди официальных показаний к его применению, он, как и альфузозин, может быть назначен сразу в активной терапевтической дозировке без риска возникновения выраженных гипотензивных эффектов.

Всего лечение двумя препаратами получили 46 больных. В анализ были включены только данные пациентов с ОЗМ, возникавшим на протяжении предшествующих суток, и катетеризацией мочевого пузыря не более одного раза. Контрольную группу составили 50 пациентов, которым в аналогичной ситуации была назначена монотерапия альфузозином. Отметим, что две сравниваемые группы изначально не были рандомизированы, но имели весьма близкие демографические характеристики и контрольные показатели до начала лечения.

В зависимости от эффективности консервативной терапии ОЗМ больные были распределены на две группы:

- пациенты с восстановившимся мочеиспусканием (отпущенные на медикаментозное лечение ДГПЖ в амбулаторных условиях и те, у кого самостоятельное мочеиспускание восстановилось, но его качество не позволило рекомендовать амбулаторное лечение, поэтому им после необходимого дообследования было выполнено оперативное вмешательство на предстательной железе);
- пациенты, у которых после удаления уретрального катетера самостоятельное мочеиспускание не восстановилось и они были подвергнуты экстренному оперативному

вмешательству на предстательной железе (ТУРП, простатэктомия, троакарная цистостомия).

В общей сложности самостоятельное мочеиспускание восстановилось у 36 % пациентов из 1-й группы (монотерапия альфузозином) и у 67 % – из 2-й (одновременное назначение альфузозина и тамсулозина). При этом у 12 пациентов 1-й группы качество восстановившегося мочеиспускания оказалось настолько хорошим, что позволило выписать их на амбулаторное лечение. Лишь у одного из отпущенных пациентов в последующие шесть месяцев имела место ОЗМ, потребовавшая выполнения оперативного вмешательства. Из 2-й группы на амбулаторное лечение отпущено 23 пациента, у троих из них возник рецидив ОЗМ [43].

Анализ факторов, влияющих на вероятность восстановления самостоятельного мочеиспускания, выявил прямую зависимость от возраста пациентов и объема простаты. Так, у более молодых пациентов с небольшим (менее 50 см<sup>3</sup>) объемом предстательной железы почти в 2 раза чаще удавалось достичь желаемого результата. Аналогичные данные приведены в публикациях Перепановой Т.С. [41] и Kumar V. и соавт. [42]. Объем мочи в мочевом пузыре до дренирования, согласно полученным нами данным, существенного значения не имеет, хотя есть отдельные литературные сообщения о влиянии этого показателя на исход лечения. Конечно, отсутствие признаков инфекции мочевых путей также является одним из необходимых условий успешности лечения. Единого мнения о ценности того или иного фактора прогноза вероятности восстановления самостоятельного мочеиспускания пока нет. Этот вопрос требует дальнейшего глубокого изучения.

Наибольший интерес представляет механизм аддитивного действия двух уроселективных  $\alpha_1$ -адреноблокаторов, приводящего почти к двукратному увеличению числа пациентов с восстановившимся мочеиспусканием. Мы не встречали литературных данных о подобном опыте, и можно предположить, что одновременное

назначение двух препаратов этой фармакологической группы в состоянии обеспечить более адекватную блокаду всех (или большего числа)  $\alpha_1$ -адренорецепторов. Безусловно эта теория является умозрительной и требует дальнейшего экспериментально-го и научного подтверждения.

### Ингибиторы 5-AP в лечении ДГПЖ

Риск развития ДГПЖ напрямую связан с возрастом и влиянием андрогенов [44]. Тестостерон является основным андрогеном, циркулирующим в организме человека, но не преобладающим андрогеном простаты. Специфическим андрогеном, который контролирует рост и развитие предстательной железы, является дигидротестостерон (ДГТ). Тестостерон переходит в ДГТ под воздействием фермента 5-AP [44–46].

Существует два типа 5-AP. Тип 1 преобладает в экстрапростатических тканях, прежде всего в печени и коже. ДГТ, образовавшийся в этих органах, поступает в предстательную железу с током крови. Тип 2 является основным энзимом простаты, в печени и коже он присутствует в минимальных количествах.

ДГТ оказывает два основных эффекта: непосредственно воздействует на строму, вызывая стромальную клеточную пролиферацию, и контролирует окончательную дифференцировку эпителия выводных протоков простаты. Очень важно, что процесс развития предстательной железы от стволовых клеток до полностью сформированного органа целиком зависит от ДГТ [47]. В развитии ДГПЖ одну из основных ролей играет баланс между прямым и обратным эффектами ДГТ. Оставаясь главным стимулятором роста простаты, ДГТ не только оказывает влияние на пролиферацию клеток простаты [48], но и угнетает апоптоз [49], что приводит к нарушению стромально-эпителиального соотношения [50]. Два одновременно протекающих процесса – увеличение числа пролиферирующих и уменьшение количества погибших клеток, являются причиной роста предстательной железы.

**Таблица Сравнительная характеристика дутастерида и финастерида**

Параметр	Дутастерид	Финастерид
Дозировка, мг/сут	0,5	5,0
Период полувыведения, дни	35	0,3
Ингибирование 5-AP	Тип 1 и 2	Тип 2
Снижение уровня ДГТ, %	90	70
Уменьшение объема простаты, %	27	20
Уменьшение симптоматики, баллы IPSS	3,8	3,1
Увеличение $Q_{max}$ , мл/с	1,9	1,8
Уменьшение риска ОЗМ, %	57	57
Вероятность побочных эффектов, %	10–15	10–15

При сравнении нормальной и патологически измененной ткани простаты концентрация двух изоэнзимов 5-AP оказалась разной. У мужчин с ДГПЖ выделение этих ферментов было повышенным по сравнению с нормальной тканью простаты. Клетки РПЖ, чаще всего имеющие эпителиальное происхождение, характеризовались в 3–4 раза более высоким уровнем 5-AP типа 1 по сравнению с доброкачественной тканью [51]. Однако до сих пор не ясно, является ли это характерным признаком для всех или только для части клеток РПЖ. По данным других исследований, опухолевые клетки при раке простаты отличались повышенным содержанием 5-AP типа 2 [52, 53]. Эти данные говорят о том, что 5-AP типа 1 может играть значительную роль в развитии как ДГПЖ, так и РПЖ.

Больным с высоким риском прогрессирования ДГПЖ (большой объем простаты и повышение ПСА в сыворотке крови) показано включение в терапию ингибиторов 5-AP для максимального ослабления симптомов и остановки прогрессирования заболевания. Действие этих препаратов проявляется преимущественно в уменьшении размеров простаты при некотором воздействии на раздражительную симптоматику. Классическим представителем этой фармакологической группы является финастерид – ингибитор 5-AP типа 2.

Сравнительный анализ результатов различных исследований свидетельствует, что клинически значимое улучшение симптоматики и уменьшение объема предстательной железы достигаются приблизительно у 30 % больных, причем в подавляющем

большинстве случаев не ранее, чем через 6–12 месяцев после начала приема препарата. Уровень ДГТ снижается на 70–80 % через 6 месяцев. При этом уменьшение объема предстательной железы через 4 года, по данным различных авторов, составляет от 16 до 18 %. Максимальная скорость потока мочи увеличивается на 2,2 мл/с. Улучшение тока мочи отмечается уже в течение первых 4 месяцев [54–56].

В настоящее время в арсенале врача находится несколько ингибиторов 5-AP. Наряду с препаратами финастерида существует ингибитор 5-AP обоих типов – дутастерид. Дутастерид является первым селективным ингибитором 5-AP типов 1 и 2, при применении которого более чем у 85 % мужчин достигается снижение ДГТ более чем на 90 % в течение 4 недель. Это проявляется более ранними изменениями. Уменьшение размеров предстательной железы и изменения максимальной скорости потока мочи фиксируются в конце первого месяца лечения, а при применении дутастерида в течение 4 лет уменьшение объема предстательной железы составляет 27 %, увеличение  $Q_{max}$  – 2,7 мл/с, симптоматика ослабляется на 6,5 баллов [57–59]. Отличия между двумя препаратами представлены в *таблице*.

Эффективность и безопасность применения дутастерида подтверждены в ходе анализа трех крупномасштабных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований фазы III (ARIA3001, ARIA3002, ARIA3003). По данным Debruyne F. (2004), лечение дутастеридом хорошо переносилось на протяжении 4 лет, при этом отмечена тенденция к снижению с течением времени частоты

нежелательных явлений, связанных с сексуальной функцией [60].

Популярности ингибиторов 5-АР отчасти препятствовал тот факт, что эффект от лечения становился заметным только по прошествии определенного времени. Появление дутастерида – препарата, превосходящего финастерид за счет одновременного ингибирования двух изоформ 5-АР, изменил эту ситуацию. При большей эффективности профиль безопасности дутастерида не отличается от такового финастерид [57]. Вторым фактором, способствующим продвижению ингибиторов 5-АР, является доказанная способность предотвращать прогрессирование ДГПЖ [61, 62]. Назначение препаратов из группы 5-АР значительно снижает риск развития РПЖ и, согласно рекомендациям Американской урологической ассоциации, дутастерид показан пациентам из группы высокого риска этого заболевания.

### **Комбинированная терапия ДГПЖ**

Некоторые пациенты с выраженной симптоматикой ДГПЖ нуждаются в достижении более быстрого лечебного эффекта, который монотерапией ингибиторами 5-АР достигнуть быть не может. В связи с этим появилась идея комбинированного применения  $\alpha_1$ -адреноблокаторов (короткий курс) и ингибиторов 5-АР. Подобная схема лечения приводит к быстрому облегчению симптоматики (эффект  $\alpha_1$ -адреноблокаторов) и может положить начало обратному развитию заболевания (эффект ингибиторов 5-АР). Подобное лечение наиболее эффективно, когда объем предстательной железы превышает 80–90 см<sup>3</sup>, что часто наблюдается у российских больных. Согласно данным статистики, в России большая часть пациентов, страдающих ДГПЖ, обращается к урологу достаточно поздно, когда простата уже существенно увеличена в размерах [63]. Комбинированная терапия  $\alpha_1$ -адреноблокаторами и ингибиторами 5-АР оптимизирует подход к консервативному лечению пациентов с большим объемом предстательной железы и выраженной

симптоматикой, позволяет добиться быстрого улучшения качества мочеиспускания параллельно с уменьшением объема простаты.

Особенно убедительными в этом отношении являются результаты испытания МТОПС (Medical Therapy of Prostatic Symptoms) – самого крупного и самого продолжительного исследования эффективности лекарственной терапии ДГПЖ [64, 65]. Целью исследования было изучение влияния длительной медикаментозной терапии на клиническое прогрессирование ДГПЖ. По результатам исследования МТОПС был сделан вывод, что только терапия ингибиторами 5-АР приводит к стойкому уменьшению риска развития ОЗМ и необходимости оперативного вмешательства у больных ДГПЖ в сочетании с уменьшением симптоматики и увеличением скорости потока мочи. Комбинированная терапия ингибиторами 5-АР и  $\alpha_1$ -адреноблокаторами приводит к наиболее выраженному положительному эффекту в сравнении с другими исследовавшимися схемами лечения ДГПЖ.

Долговременный клинический эффект от приема ингибитора 5-АР, являющийся следствием уменьшения простаты, может быть достигнут только при длительном приеме препарата. С другой стороны, расслабление гладкой мускулатуры под действием  $\alpha_1$ -адреноблокатора способствует быстрому облегчению симптоматики ДГПЖ. Было отмечено, что ингибиторы 5-АР способны поддерживать эффекты, достигнутые на фоне комбинированной терапии, даже после отмены  $\alpha_1$ -адреноблокаторов. Это было подтверждено результатами исследования SMART (The Symptom Management After Reducing Therapy) [66], выполненного с целью оценки эффективности кратковременной комбинированной терапии  $\alpha_1$ -адреноблокаторами и дутастеридом с последующей отменой  $\alpha_1$ -адреноблокаторов и продолжением приема ингибитора 5-АР. Исследование продемонстрировало, что эффект, достигнутый на фоне применения  $\alpha_1$ -адреноблокаторов, сохраняется у большинства пациен-

тов даже после их отмены при пролонгации терапии дутастеридом. Тем не менее больные с выраженной симптоматикой ДГПЖ должны получать длительный курс комбинированной терапии.

По результатам многочисленных исследований при постоянном приеме ингибиторов 5-АР (более 6 месяцев) происходит снижение уровня ПСА на 50 %. Это необходимо учитывать при оценке значения показателя ПСА у пациентов, получающих терапию препаратами этой группы.

### **Использование $\alpha_1$ -адреноблокаторов в сочетании с антихолинергическими препаратами у больных ДГПЖ с симптомами гиперактивного мочевого пузыря**

Примерно у 60 % пациентов с ИВО, обусловленной ДГПЖ, при цистометрии выявляется гиперактивность детрузора. Тот факт, что после ТУРП у двух третей из них произвольные сокращения детрузора более не определяются, позволяет предположить, что обструкция является по меньшей мере одной из причин гиперактивности. ИВО и гиперактивность детрузора должны рассматриваться как различные состояния в аспекте “старения” мочевого пузыря. Существуют три основных патогенетических механизма, за счет которых происходит развитие гиперактивности детрузора у пациентов с ДГПЖ и ИВО: частичная денервация детрузора, структурные и функциональные изменения детрузора, нервнорефлекторная дезорганизация мочеиспускания. К настоящему моменту не совсем ясны причины денервации в условиях ИВО. Одним из основных факторов, вызывающих денервацию, по-видимому, является ишемия детрузора вследствие уменьшения кровотока во время повышения внутривезикулярного давления при мочеиспускании, а также вследствие возрастающего давления на ткани гипертрофированной стенки мочевого пузыря.

Изучив патогенез различных расстройств мочеиспускания, Вишневецкий А.Е. убедительно показал,

что у больных ДГПЖ выявляются наслаивающиеся на уретральную обструкцию изменения, которые схематически можно представить в виде следующей цепи взаимосвязанных процессов: общие нарушения микроциркуляции, в т. ч. в мочевом пузыре → циркуляторная гипоксия мочевого пузыря → торможение процесса расслабления детрузора с уменьшением резервуарной функции мочевого пузыря → ирритативный компонент расстройств мочеиспускания. Запуск указанной цепи осуществляется на уровне микроциркуляторного русла [22, 67]. Можно предположить наличие единого патогенетического механизма у данных состояний с учетом значимой роли ирритативных расстройств мочеиспускания у пациентов с ДГПЖ и гиперактивным мочевым пузырем (ГАМП). Данное предположение является обоснованием назначения антихолинергических препаратов в сочетании  $\alpha$ -адреноблокаторами больным ДГПЖ с клиническими проявлениями ГАМП.

Исследования последних лет убедительно доказывают, что симптомы ГАМП встречаются у 52–80 % пациентов с ИВО, обусловленной ДГПЖ. Причем ирритативные симптомы (т. е. симптомы ГАМП) причиняют больным ДГПЖ наибольшее беспокойство [68–71]. Плацебо-контролируемые и сравнительные исследования показали, что добавление антихолинергических препаратов к традиционной терапии пациентов с ИВО (при умеренной степени обструкции) безопасно и вероятность ОЗМ низка [69, 72–75].

Диагноз ГАМП может быть установлен симптоматически – при наличии у пациента проявлений поллакиурии, ургентности и ургентной инконтиненции. Симптомы могут встречаться изолированно и в сочетании друг с другом в отсутствие данных о патологии, которая может объяснить их наличие (воспалительные заболевания мочевых путей, мочекаменная болезнь, интерстициальный цистит).

В клинике урологии МГМСУ было проведено исследование с целью оценки эффективности комбинированной терапии  $\alpha_1$ -адреноблокаторами

в сочетании с антихолинергическими препаратами у больных ДГПЖ с симптомами ГАМП. Под нашим наблюдением находились 123 пациента в возрасте 50–82 лет, страдающих ДГПЖ в сочетании с клиникой ГАМП. На начальном этапе обследования, включившем беседу с пациентом и оценку субъективных проявлений заболевания, проводилось заполнение вопросника IPSS (QOL) и дневника мочеиспусканий. Данный этап является наиболее важным для установления правильного диагноза.

Кроме того, всем пациентам проводилось общеклиническое обследование с использованием лабораторных, ультразвуковых, рентгенологических и неврологических методик. По результатам обследования объем простаты у больных в среднем составлял 53,4 см<sup>3</sup>, а объем остаточной мочи – 84,3 мл. По результатам заполнения стандартного опросника IPSS (QOL) средний балл для IPSS достигал 21,1, а для QOL – 4,8.

Всем пациентам назначалась стандартная схема лечения, включавшая альфузозин в дозе 10 мг/сут и оксibuтинин в дозе 15 мг/сут, в течение 8–12 месяцев.

Оценка эффективности лечения к моменту его завершения проводилась на основании субъективного мнения

пациентов, результатов повторного анкетирования, а также анализа дневников мочеиспускания, заполненных в течение 3 суток. Следует отметить, что даже минимальное улучшение состояния пациентов приводило к повышению качества их жизни, что является весьма важным у данного контингента больных.

Проявления императивных расстройств мочеиспускания у пациентов исследуемой группы на фоне комбинированной терапии холинолитиком и  $\alpha_1$ -адреноблокатором значительно уменьшились, что привело к существенному улучшению качества жизни. При этом объем предстательной железы практически не изменился и в среднем составил 56,2 см<sup>3</sup>, а объем остаточной мочи несколько уменьшился и в среднем составил 79,1 мл. По результатам заполнения стандартного опросника IPSS (QOL) после лечения средний балл для IPSS достигал 16,4, а для QOL – 3,1.

Мы были вынуждены прекратить лечение на разных сроках комбинированной терапии у 16 пациентов из-за различных побочных явлений. Некоторые из них, например тахикардия, могли быть связаны с применением как  $\alpha_1$ -адреноблокатора, так и холинолитика, другие – сухость во рту, нарушение зрения и задержка

## НОВЫЕ ВАКАНСИИ И РЕЗЮМЕ каждый день



СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ ИНТЕРНЕТ-РЕСУРС  
ДЛЯ ПОИСКА РАБОТЫ И ПОДБОРА ПЕРСОНАЛА  
НА РЫНКЕ ФАРМАЦИИ, МЕДИЦИНЫ И КОСМЕТИКИ

[WWW.PHARMPERSONAL.RU](http://WWW.PHARMPERSONAL.RU)



мочеиспускания — скорее всего были обусловлены антихолинергическим препаратом.

Один из важнейших выводов нашего исследования состоит в констатации возможности применения антихолинергических препаратов при ИВО. Как следует из результатов исследования, задержка мочеиспускания при применении комбинированной терапии, включившей  $\alpha_1$ -адреноблокатор и холинолитик, возникла у очень небольшого числа пациентов — всего 2,4 %. Эта цифра совпадает с общей частотой возникновения ОЗМ у больных ДГПЖ. Таким образом, при правильном отборе пациентов (отсутствие выраженной обструкции и большого объема остаточной мочи) назначение холинолитических препаратов больным ДГПЖ представляется не только оправданным с точки зрения уменьшения симптомов наполнения и улучшения качества жизни, но и достаточно безопасным. Такой подход позволит проводить комплексное лечение мужчин с нарушениями мочеиспускания и обеспечит лучший исход терапии и более высокое качество жизни. Использование безопасных селективных  $\alpha_1$ -адреноблокаторов и эффективных холинолитиков, позволяющих индивидуально подобрать дозу в зависимости от выраженности симптомов, ИВО и нежелательных эффектов, является наиболее оправданным в подобных ситуациях.

### Заключение

Лечение ДГПЖ представляет важную, не полностью разрешенную проблему урологии. Для определения лечебной тактики, выработки показаний к консервативным и оператив-

ным методам помимо знаний клинической симптоматологии необходимы данные ультразвуковых, рентгенологических, функциональных исследований. Широкое использование неинвазивных методов диагностики в урологической практике дает возможность врачу выявлять ранние формы заболевания и использовать соответствующую терапию. Применение Международной системы суммарной оценки заболеваний простаты (IPSS) в баллах дает возможность объективизации субъективных жалоб и общего состояния пациента, служит неотъемлемым критерием оценки результатов лечения и динамического наблюдения.

Исследования патогенеза расстройства мочеиспускания при различных заболеваниях НМП и достижения фармакологии последних лет привели к увеличению популярности медикаментозного лечения этих состояний, причем лидирующие позиции во всех странах Европы и США заняли селективные  $\alpha_1$ -адреноблокаторы. Это объясняется их высокой эффективностью, быстротой действия, относительно невысокой ценой и небольшим числом побочных явлений.

Современные ингибиторы 5-АР повышают скорость мочеиспускания начиная с 1-го месяца приема, а облегчение симптоматики ДГПЖ отмечается после 3 месяцев терапии. Ингибиторы 5-АР также тормозят прогрессирование ДГПЖ и снижают риск развития РПЖ, что подтверждено данными клинических исследований. Это имеет большое значение для повседневной клинической практики.

В последние годы многие исследователи приходят к выводу о необ-

ходимости проведения комбинированного лечения ДГПЖ. Проводимые многоцентровые плацебо-контролируемые исследования подтверждают обоснованность проведения такого лечения. Полученные данные свидетельствуют о большей эффективности комбинированного лечения  $\alpha_1$ -адреноблокаторами и ингибиторами 5-АР по сравнению с монотерапией.

Симптомы ГАМП встречаются у большинства пациентов, страдающих ДГПЖ, и зачастую являются основной причиной ухудшения качества жизни данной категории больных. Подробная оценка истории заболевания и жалоб, предъявляемых пациентами, в большинстве случаев позволяет выявить признаки ГАМП без дополнительных инвазивных и дорогостоящих исследований. В отсутствие выраженных признаков ИВО этой группе больных может быть с успехом назначена комбинированная терапия  $\alpha_1$ -адреноблокаторами и антихолинергическими препаратами.

Таким образом, лекарственная терапия является неотъемлемым элементом лечения ДГПЖ и может применяться у пациентов с наличием клинически значимых симптомов заболевания при компенсированной ИВО динамического типа. Выбор препаратов для лечения ДГПЖ должен основываться на результатах проведенного обследования с обязательным учетом индивидуальных особенностей пациента (возраст, степень выраженности обструкции, преобладание механического или динамического компонента, размер железы, риск развития РПЖ).

### ЛИТЕРАТУРА

- Berry SI, Coffey DS, Walsh PC, et al. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984;132(3):474–79.
- Abrams P, Schulman CC, Vaage S. Tamsulosin, a selective alpha 1c-adrenoreceptor antagonist: a randomized, controlled trial in a patients with benign prostatic 'obstruction' (symptomatic BPH). *The European Tamsulosin Study Group. Br J Urol* 1995;76(3):325–36.
- Evans HS, Moller H. Resent trends in prostate cancer incidence and mortality in Southeast England. *Eur Urol* 2003;43(4):337–41.
- Lanes SF, Sulsky S, Walker AM, et al. A cost density analysis of benign prostatic hyperplasia. *Clin Ther* 1996;18(5):993–1004.
- 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.
- Labreque J, Randolph R, Davis R. Benign prostatic hyperplasia: an overview for pharmacists. *Am J Manag Care* 1999;5:661–69.
- Kuritzky L. Benign prostatic hyperplasia. *Compr Ther* 1998;24:130–36.
- McNeal JG. The prostate gland: morphology and pathobiology. *Monogr Urol* 1983;4:3–33.
- Jepsen JV, Bruskewitz RC. Clinical manifesta-

- tion and indications for treatment. In: Lepor H, ed. *Prostatic Diseases*. Philadelphia, PA: WB Saunders Co 2000:123–42.
10. Isaacs J, Coffey DS. Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1987;2(Suppl.):33–50.
  11. Bosch JL, Hop WC, Kirkels WJ, et al. Natural history of benign prostatic hyperplasia: appropriate case definition and estimation of its prevalence in the community. *Urology* 1995;46(3 Suppl. A):34–40.
  12. Denis L, McConnell J, Yoshida O. The evaluation and treatment of lower urinary tract symptoms (LUTS) suggestive of benign prostatic obstruction. In: Denis L, Griffiths K, Khoury S, editors. *Fourth International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH)*. Paris: SCI 1998:669–84.
  13. Lepor H. Pathophysiology, epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. *Rev in Urol* 2004;6(Suppl. 9):3–10.
  14. Roehrborn CG, Girman CJ, Rhodes T, et al. Correlation between prostate size estimated by digital rectal examination and measured by transrectal ultrasound. *Urology* 1997;49:548–57.
  15. Bates TS, Reynard JM, Peters TJ, et al. Determination of prostate volume with transrectal ultrasound: a study of intraobserver and interobserver variation. *J Urol* 1996;155:1299–300.
  16. Marks LS, Linton HJ, Gasior CL, et al. BPSA is a potential serum marker for benign prostatic hyperplasia (BPH). *J Urol* 2001;165:266(Abstract).
  17. Barry MJ, Flower FJ, O'Leary MP, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1992;148:1549–57.
  18. Tsang KK, Garraway WM. Impact of benign prostatic hyperplasia on general well-being of men. *Prostate* 1993;23(1):1–7.
  19. Kawakami J, Nickel JC. Acute urinary retention and surgery for benign prostatic hyperplasia: the patient's perspective. *Can J Urol* 1999;6(3):819–22.
  20. American Urological Association. *AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia*. 2003. Available from URL: [http://www.auanet.org/timssnet/products/guidelines/bph\\_management.com](http://www.auanet.org/timssnet/products/guidelines/bph_management.com).
  21. Пытель Ю.А., Винаров А.З. Этиология и патогенез гиперплазии предстательной железы. В кн. *Доброкачественная гиперплазия предстательной железы* / Под ред. Н.А. Лопаткина. М., 1997. С. 19–32.
  22. Лоран О.Б., Вишневецкий Е.Л., Вишневецкий А.Е. Лечение расстройств мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией простаты  $\alpha$ -адреноблокаторами. Монография. М., 1998.
  23. Kuritzky L. Role of primary care clinicians in the diagnosis and treatment of LUTS and BPH. *Rev in Urol* 2004;6(Suppl. 9):53–59.
  24. Michel MC, Flannery MT, Narayan P. Worldwide experience with alfuzosin and tamsulosin. *Urology* 2001;58(4):508–16.
  25. Akduman B, Grawford ED. Terazosin, doxazosin and prazosin: current clinical experience.
  26. Brawer MK, Adams G, Epstein H. Terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Terazosin Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. Arch Fam Med* 1993;2(9):929–35.
  27. Lepor H, Auerbach S, Puras-Baez A, et al. A randomized, placebo-controlled multicenter study of the efficacy and safety of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1992;148(5):1467–74.
  28. Fawzy A, Braun K, Lewis GP, et al. Doxazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia in normotensive patients: a multicenter study. *J Urol* 1995;154(1):105–09.
  29. Roehrborn CG, Siegel RL. Safety and efficacy of doxazosin in benign prostatic hyperplasia: a pooled analysis of the double-blind, placebo-controlled studies. *Urology* 1996;48(3):406–15.
  30. Djavan B, Marberger M. A meta-analysis of the efficacy and tolerability of alpha 1-adrenoreceptor antagonist in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 1999;36:1–13.
  31. Buzelin JM, Delauche-Cavallier MC, Roth S, et al. Clinical uroselectivity: Evidence from patients treated with slow-release alfuzosin for symptomatic benign prostatic obstruction. *Br J Urol* 1997;79:898–906.
  32. Сивков А.В. Медикаментозная терапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Доброкачественная гиперплазия предстательной железы* / Под ред. Лопаткина Н.А. М., 1999. С. 91–116.
  33. Chapple C. Selective 1-adrenoreceptor antagonists in benign prostatic hyperplasia: rationale and clinical experience. *Eur Urol* 1996;29:129–44.
  34. Пушкарь Д.Ю., Лоран О.Б., Раснер П.И. Терапия альфа-адреноблокаторами – метод выбора в лечении обструктивного мочеиспускания у мужчин и женщин // *Фарматека* 2002. №.10(61). С. 35–40.
  35. Choong S, Emberton M. Acute urinary retention. *BJU International* 2000;85:186–201.
  36. Marberger MJ, Andersen JT, Nickel JC, et al. Prostate Volume and Serum Prostate-Specific Antigen as Predictors of Acute Urinary Retention. *European Urology* 2000; 38:563–68.
  37. Manikandan R, Srirangam SJ, O'Reilly PH, et al. Management of acute urinary retention secondary to benign prostatic hyperplasia in the UK: a national survey. *BJU Int* 2004;93(1):84–88.
  38. McNeill SA. Does acute urinary retention respond to alpha-blockers alone? *Eur Urol* 2001;39(Suppl. 6):7–12.
  39. Choong S, Emberton M. Acute urinary retention. *BJU International* 2000;85:186–201.
  40. McNeill SA. The role of alpha-blockers in the management of acute urinary retention caused by benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 2004;45(3):325–32.
  41. Перепанова Т.С., Камалов А.А., Синюхин В.Н. и др. *Урология* 2001. №2. С. 16–18.
  42. Kumar V, Marr C, Bhuvangiri A, et al. A prospective study of conservatively managed acute urinary retention: prostate size matters. *BJU Int* 2000;86(7):816–19.
  43. Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И. Опыт консервативного лечения острой задержки мочи у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы одновременным назначением двух уроселективных альфа-адреноблокаторов – альфузозина и тамсулозина // *Фарматека*. 2006. № 15(130). С. 48–54.
  44. McConnell JD. Prostatic grows: new insights into hormonal regulation. *Br J Urol* 1995;76(Suppl. 1):5–10.
  45. Carson C, Rittmaster R. The role of dihydrotestosterone in benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2003;61(Suppl. 1):2–7.
  46. Walsh PC, Madden JD, Harrod M. Familial incomplete male pseudohermaphroditism, type 2: decreased dihydrotestosterone formation in pseudovaginal perineoscrotal hypospadias. *N Engl J Med*. 1974; 291:944–9.
  47. Schalken JA. The androgen cascade in ageing men: blessing or curse? *Eur Urol* 2003;(Suppl. 2):8–12.
  48. Coffey DS, Shimazaki J, Williams-Ashman HG. Polymerization of deoxyribonucleotides in relation to androgen induced prostatic grows. *Arch Biochem Biophys* 1968; 124(1):184–98.
  49. Isaacs JT. Antagonistic effect of androgen on prostatic cell death. *Prostate* 1984; 5(5):545–57.

50. Marks LS, Partin AW, Dorey FJ, et al. Long-term effects of finasteride on prostate tissue composition. *Urology* 1999;53(3):574–80.
51. Luo J, Dunn TA, Ewing CM, et al. Decreased gene expression of steroid 5 alpha-reductase 2 in human prostate cancer: Implication for finasteride therapy of prostate carcinoma. *Prostate* 2003;57(2):134–39.
52. Bruchovsky N, Sadar MD, Akakura K, et al. Characterization of 5 alpha-reductase gene expression in stroma and epithelium of human prostate. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1996;59:397–404.
53. Silver RI, Wiley EJ, Davis DL, et al. Expression and regulation of steroid 5 alpha-reductase 2 in prostate disease. *J Urol* 1994;152:433–37.
54. Gormley GJ, Stoner E, Rittmaster RS, et al. Effects of finasteride (MK-906), a 5 $\alpha$ -reductase inhibitor, on circulating androgen in male volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1136–41.
55. Rittmaster RS, Stoner E, Thompson DL, et al. Effects of MK-906, a specific 5 $\alpha$ -reductase inhibitor, on serum androgens and androgen conjugates in normal men. *J Androl* 1989;10:259–62.
56. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RS, et al. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. *The Finasteride Study Group. N Eng J Med* 1992;327:1185–91.
57. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, et al. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5 $\alpha$ -reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002;60:434–41.
58. Hagerty JA, Ginsberg PC, Metro MJ, et al. A prospective, comparative study of the onset of symptomatic benefit of dutasteride versus finasteride in men with benign prostatic hyperplasia in clinical practice. *J Urol* 2004;171:356.
59. Roehrborn CG. The clinical benefits of dutasteride treatment for LUTS and BPH. *Rev in Urol* 2004;6(Suppl. 9):22–30.
60. Debruyne F, et al. Efficacy and Safety of Long-Term Treatment with the Dual 5 $\alpha$ -Reductase Inhibitor Dutasteride in Men with Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia. *Eur Urol* 2004;46:488–95.
61. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Eng J Med* 2003;349:215–24.
62. Marks LS. Treatment of men with minimally symptomatic benign prostatic hyperplasia-pro: the argument in favor. *Urology* 2003;62:781–83.
63. Корниенко В.И. Эффективность медикаментозной терапии больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы Автореф. дисс. канд. мед. наук. СПб., 1997.
64. Djavan B, Barkin J. Novel therapeutic strategies for managing BPH progression. *Eur Urol* 2003;(Suppl. 2):20–26.
65. McConnell JD, For the MTOPS Research Group. The long term effect of doxazosin, finasteride and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Eng J Med* 2003;349:2385–96.
66. Barkin J, Guimaraes M, Jacobi G, et al. Alpha-blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5 $\alpha$ -reductase inhibitor dutasteride. *Eur Urol* 2003;44:461–66.
67. Brading AF. A myogenic basis for the overactive bladder. *Urology* 1997;50(Suppl.):57–73.
68. Abrams P, Kelleher CJ, Kerr LA, et al. Overactive bladder significantly affects quality of life. *Am J Manag Care* 2000;6(Suppl. 11):S580–90.
69. Andersson KE. Treatment of overactive bladder: other drug mechanisms. *Urology* 2002;55(5A Suppl.):51–7.
70. Brading AF, Turner WH. The instable bladder: towards a common mechanism. *Br J Urol* 1994;73(1):3–8.
71. Chapple CR, Roehrborn CG. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. *Eur Urol* 2006;49(4):651–59.
72. Rovner ES, Wein AJK. Once-daily, extended-release formulations of antimuscarinic agents in the treatment of overactive bladder: a review. *Eur Urol* 2002;41(1):6–14.
73. Staskin DR. Overactive bladder in the elderly: a guide to pharmacological management. *Drugs Aging* 2005;22(12):1013–28.
74. Siddiqui MA, Perry CM, Scott LJ. Oxybutynin extended-release: a review of its use in the management of overactive bladder. *Drugs* 2004;64(8):885–912.
75. Athanasopoulos A, Gyftopoulos K, Giannitsas K, et al. Combination treatment with an alpha-blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study. *J Urol* 2003;169(6):2253–56.

Информация об авторах:

**Пушкарь Дмитрий Юрьевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии МГМСУ;

**Бормотин Алексей Владимирович** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры урологии МГМСУ.

Тел.: 8 (495) 611 41 96, e-mail: bormotin@nm.ru.