*Данилов В. В., Беседин С. В., Вольных И. Ю.,*
*Данилова Т. И., Васильченко А. В.*

# ФАРМАКО-УРОДИНАМИЧЕСКИЕ ПРОБЫ У ПАЦИЕНТОВ С АДЕНОМОЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Владивосток, 2012.*

Данилов В. В., Беседин С. В., Вольных И. Ю., Данилова Т. И., Васильченко А. В.
Владивостокский государственный медицинский университет,
кафедра факультетской хирургии, урологии.
Центр «Патология мочеиспускания»,
отделенческая клиническая больница на станции Владивосток.

Владивосток, 2012.

# ПРЕДИСЛОВИЕ

*Внедрение в клиническую практику методов консервативной терапии расстройств мочеиспускания у пациентов с аденомой предстательной железы (АПЖ) требует применения адекватной оценки эффекта препарата на симптомы, что необходимо для определения прогноза с известной долей точности и проведения эффективной терапии. В настоящее время существует несколько групп альфаблокаторов, однако, учитывая особенности фармпрепарата, в частности его уроселективность и безопасность, появляется возможность применения фармпробы для получения ответа на вопрос, оперировать или нет.*

*Нами проведены уникальные исследования, посвященные данной проблеме, и получены результаты, позволяющие утверждать, что вычисление степени инфравезикальной обструкции и получение данных, позволяющих определить прогноз такого заболевания – как аденома предстательной железы, вполне реальны.*

*Исследования в этом направлении были начаты еще в начале XXI века совместно с профессором Е. Л. Вишневским. В ходе проводимой научной работы были изложены основные принципы проведения таких фармпроб, но потребовалось время для подтверждения получаемых данных в условиях специализированной урологической клиники.*

*В настоящей работе нами обобщается опыт фармакопроб у больных с АПЖ и излагаются взгляды на перспективу применения такого метода как исследование фармакоуродинамики в урологии.*

# ВВЕДЕНИЕ

Старение населения – явление закономерное в связи с тем, что увеличивается средняя продолжительность жизни, однако изменение демографической обстановки вносит свои коррективы в проблему лечения больных пожилого возраста. Аденома предстательной железы не исключение, а скорее яркий пример демонстрации роста актуальности заболеваний, присущих пожилому возрасту.

В последние годы появилось несколько методов малоинвазивного оперативного лечения, но, учитывая вероятность осложнений, экономический фактор и особенности организма пожилого человека, в ряде случаев предпочтение отдается консервативной терапии. Нелишним будет отметить, что часто пациенты пенсионного возраста продолжают работать, а оперативное лечение в любом варианте сказывается на трудоспособности. Соответственно, ошибка в отборе пациентов на оперативное лечение приводит к неоправданному росту затрат и снижению эффективности оказания специализированной медицинской помощи больным с АПЖ.

С другой стороны, в последние годы появилась реальная возможность консервативного лечения таких пациентов. Как пример можно привести появление методов терапии, основанных на применении лекарственных средств из группы блокаторов 5-альфа редуктазы (финастерида). Все это не может не сказаться на изменении тактики ведения больных и, естественно, на результатах лечения в катамнезе.

Кроме этого, есть еще одна интересная особенность. С момента широкого применения в клинической практике альфа$_1$-адреноблокаторов клиническая симптоматика расстройств мочеиспускания может быть устранена относительно просто, но при этом растет вероятность появления пациентов с выраженной инфравезикальной обструкцией, которым показано оперативное вмешательство или комбинированное лечение, сочетающее в себе и малоинвазивную манипуляцию и терапию альфа$_1$-адреноблокаторами в сочетании с ингибиторами 5-альфа редуктазы.

Данная работа показывает возможности неинвазивной фармакоуродинамической диагностики, построенной на основе домашнего урофлоуметрического мониторинга. Используя современный уроселективный альфа$_1$-адреноблокатор Омсулозин (тамсулозин, РАНБАКСИ), можно объективно оценить функциональное состояние нижних мочевых путей и определить степень инфравезикальной обструкции у больных аденомой предстательной железы.



# АДЕНОМА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

АПЖ является наиболее частым заболеванием мужчин пожилого возраста. По эпидемиологическим данным, более чем у 40% у мужчин в возрасте 50 лет и более чем у 90% старше 80 лет имеются гистологические признаки данного заболевания. Если исходить из эпидемиологических данных по доброкачественной гиперплазии простаты, придется признать, что примерно у половины всех мужчин старше 65 лет это заболевание проявляется клинически, существенно ухудшая качество жизни, а многим больным показано хирургическое лечение.

Достижения медицинской науки в изучении и лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы за первое десятилетие XXI века весьма значительны. Достаточно указать большое количество работ, появившихся в связи с применением новых препаратов консервативной терапии, а также новых методов хирургической и малоинвазивной эндоскопической коррекции.

Наиболее распространенными к последнему времени стали трансуретральная вапоризация (ТУВ) и трансуретральная резекция (ТУР) простаты, которые с высокой эффективностью позволяют радикально устранить инфравезикальную обструкцию. Нелишним будет отметить, что при отягощенном соматическом статусе, что имеет место у пациентов преклонного возраста, проведение аденомэктомии связано с большим риском и во многих случаях нежелательно. Единственным выходом до недавнего времени у данной категории больных оставалась цистостомия. Применение хирургических методов лечения нередко сопровождается интра- и послеоперационными осложнениями – и далеко не всегда приводит к желаемому результату, независимо от совершенства и безупречности техники выполнения оперативных вмешательств. Не всем больным с АПЖ, тем более в возрасте до 60 лет, показано хирургическое лечение. Исключение составляет лишь та категория пациентов, у которых в основе данного заболевания имеется анатомическая инфравезикальная обструкция, обусловленная существенным разрастанием аденоматозных узлов, являясь причиной жесткой, или, как ее еще называют, анатомической обструкции.

Следует отметить существенное развитие методов эндоскопической хирургии, улучшение результатов традиционных способов оперативного лечения и появление принципиально новых технологий, в основе которых лежат успехи современной фармакологии. Последнее обстоятельство принципиально меняет тактику ведения больных с таким заболеванием как

АПЖ, но остается та же проблема, что и много лет назад, – отбор пациентов на оперативное лечение.

Упомянутая проблема является для здравоохранения достаточно серьезной не только по причине масштабности, но и потому, что каждому третьему больному, достигающему возраста 80 лет, предстоит оперативное вмешательство. Если учесть, что не менее 43 % мужчин в возрасте от 60 до 69 лет страдают от клинически выраженной доброкачественной гиперплазии простаты, становится понятна актуальность проблемы в целом. Не последнюю роль в этом играют и лекарственные средства, называемые альфа$_1$-адреноблокаторами. Речь пойдет о фармакоуродинамических пробах, выполняемых с целью верификации инфравезикальной обструкции (ИВО) без применения сложных и инвазивных методов, осуществляемых безопасно и обеспечивающих необходимый результат: – ответ на вопрос оперировать или нет.

Ведущая роль, как указано выше, в этом отводится препаратам, получившим название «альфа$_1$-адреноблокаторы». К числу альфа$_1$-адреноблокаторов, клинически испытанных и достоверно влияющих на состояние нижних мочевых путей, относятся доксазозин, празозин, теразозин, альфузозин, индорамин, тамсулозин. Как известно, адреналиновая стимуляция очень важна в регуляции целого ряда процессов в организме. С возрастом симпатическая активность возрастает. Этот факт доказан многочисленными исследованиями у пожилых людей. Происходит это по ряду причин, но в основе лежит избыток эндогенных катехоламинов как ответ на стресс. Характерной реакцией на стресс является ответ симпатической нервной системы, который проявляется в перераспределении тонуса сосудов в организме. Например, стимуляция альфа$_1$-адренорецепторов гладкой мускулатуры приводит к сужению сосудов, повышению периферического сопротивления. Такое изменение тонуса является частью защитного механизма, приводящего к перераспределению крови. Так как длительный спазм приводит к ишемии и нарушению обменных процессов практически везде, где имеются альфа-рецепторы, отсюда следует предположение, что улучшение кровообращения на органном уровне позволит улучшить сократительную способность мышцы и таким образом, функциональное состояние. Улучшение пузырного кровообращения у пожилых людей с признаками доброкачественной гиперплазии предстательной железы должно, с одной стороны, снять симптомы раздражения (ирритативный синдром), а с другой – увеличить скорость потока мочи.

В настоящее время вопрос о патогенетических механизмах возникновения нестабильного детрузора у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), его роли в формировании клинической картины расстройств мочеиспускания и показаниях к применению консервативной терапии, в частности альфа$_1$-адреноблокаторов, остается открытым.



Вместе с этим за прошедшее десятилетие в фармакологии и уродинамике достигнуты серьезные успехи. В частности, разработаны оригинальные методики оценки мочеиспускания (Данилов В. В. и соавт., 2005, 2006, 2009, 2010). Критерии нормального мочеиспускания для мужчин, рассчитанные на основе домашней урофлоуметрии, при этом играют ключевую роль. Опубликованные ранее данные (Вишневский Е. Л. и соавт., 2007) требуют дополнения в плане скоростных показателей и уточнения данных структуры нормального мочеиспускания. Именно поэтому мы считаем важным привести результаты собственных исследований, касающиеся данной темы.

# НОРМАЛЬНОЕ МОЧЕИСПУСКАНИЕ У МУЖЧИН

Оценка мочеиспускания, как показал многолетний клинический опыт, объективно не является простой задачей. Как известно, формирование потока мочи у мужчин осуществляется детрузором, но существенное влияние на скорость опорожнения мочевого пузыря оказывают и такие анатомические структуры как сфинктер и простата. Форма кривой потока мочи, скорость и выпущенные объемы определяются взаимодействием неврологического управляющего аппарата и исполнительного звена, в роли которого выступают нижние мочевые пути. Такая позиция позволяет отойти от жесткого понятия нормы потока мочи, поскольку одновременное участие нескольких факторов естественно приводит к модуляции величины, появлению ее разброса. Скорее, можно согласиться с тем, что уменьшение колебаний разброса величин потока и объема более свойственно патологии нижних мочевых путей.

Именно вследствие этого – еще несколько десятилетий назад были сделаны попытки создать номограммы для оценки мочеиспускания. В результате ряда проведенных исследований появились номограммы Siroky, Liverpool, Bristol, Balsley–Jorgensen. Основное назначение номограмм как инструмента состоит в определении «нормальности» отдельного мочеиспускания, полученного в лаборатории уродинамики. Вместе с этим нами предпринята попытка разработать критерии нормального мочеиспускания у практически здоровых мужчин на основе домашней урофлоуметрии.

Получение большого числа урофлоуграмм и усреднение полученных значений объемов и потоков принципиально мало что дает. Вследствие естественного разброса определение «нормальных» границ неминуемо приведет, с одной стороны, к сужению диапазона оценки, а с другой – к игнорированию криволинейности зависимости объем-поток. Именно поэтому номограммная оценка не получила своего дальнейшего развития и распространения.

Вместе с этим домашняя урофлоуметрия позволяет отойти от отдельных значений выпущенных объемов и зафиксированных соответствующих полученных потоков. Построение индивидуальных зависимостей объем-поток и размещение значений на поле номограммы принципиально меняют суть. Отдельная запись, свободная от артефакта, при серийной регистрации в домашних условиях, практически не оказывает влияния на общую картину, что очень важно. Оценку «нормальности» полученной серии флоуграмм можно получить при расчете профилей и сравнении их



с нормальными значениями, полученными в серии записей у мужчин без урологической патологии.

Для реализации такого подхода нами были проведены исследования методом домашней урофлоуметрии в группе практически здоровых мужчин. Получено 549 записей в трех возрастных подгруппах: от 18 до 30 лет, от 31 года до 50 лет, от 50 лет до 75. Исследования проводились в краевом клиническом центре «Патология мочеиспускания» (Владивосток) в период с 2000 по 2010 год.

Обращает на себя внимание, что значения скорости потока мочи значительно более вариабельны, чем значения объема в различных возрастных группах. Показатель среднеэффективного объема, разумеется, с возрастом меняется, что находит отражение. Вместе с этим показатель максимального потока мочи оказывается менее надежным и даже в норме может принимать практически любое значение в пределах Ливерпульской номограммы. Правда, здесь следует отдельно отметить, что с различной вероятностью.

**Таблица 1.**

**Динамика микционных объемов у практически здоровых мужчин разных возрастных групп**

| Показатель | 18–30 лет | 31–50 лет | 51–75 лет |
|---|---|---|---|
| Число флоуграмм | 194 | 227 | 128 |
| М, мл | 274 | 246 | 193 |
| м | 8,9 | 7,8 | 9,6 |
| Уровень надежности | 17,5 | 15,3 | 19,0 |

**Таблица 2.**

**Динамика скорости мочеиспускания у практически здоровых мужчин разных возрастных групп**

| Показатель | 18–30 лет | 31–50 лет | 51–75 лет |
|---|---|---|---|
| Число флоуграмм | 194 | 227 | 128 |
| М, мл/сек | 25,2 | 22,6 | 16,9 |
| м | 0,74 | 0,56 | 0,66 |
| Уровень надежности | 1,5 | 1,2 | 1,3 |

Размещение всех парных значений на поле Ливерпульской номограммы наглядно показывает разброс. Средняя линия потоков, вычисляемая с помощью метода наименьших квадратов, располагается в районе 50 и вплоть до 75 центили, но при этом еще большее количество значений размещается за пределами этих полей. В данном случае имеет значение вероятность попадания величины потока и объема в поля указанной номограммы. Несложно выполнить расчет профиля, для того чтобы разработать критерии нормального мочеиспускания у взрослых мужчин в возрасте до 30 лет.

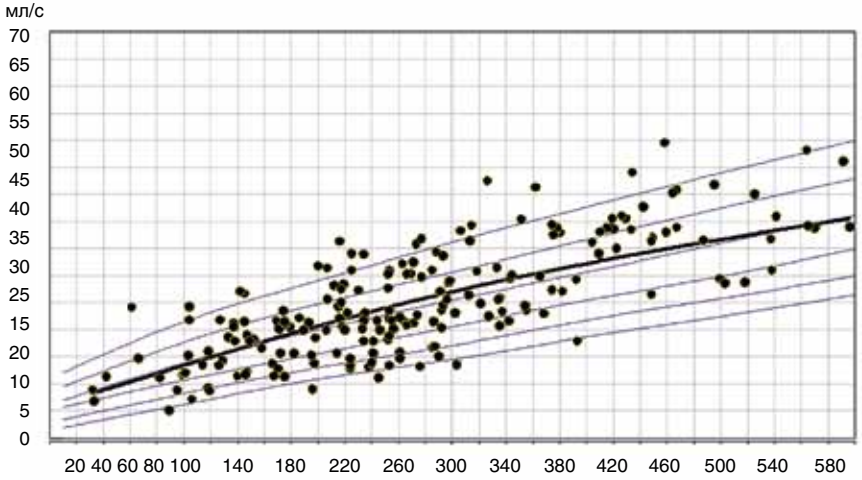


**Рис. 1. Парные значения потоки мочи и выпущенного объема (n=194) у мужчин контрольной группы в возрасте от 18 до 30 лет**

**Таблица 3.**

**Объемный микционный профиль для возраста 18–30 лет в норме**

| **Показатель, мл** | 1-100 | 101-200 | 201-300 | 301-400 | 401-500 | > 500 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Встречаемость, %** | 4,6 | 23,7 | 37,6 | 16,5 | 11,9 | 5,7 |

**Таблица 4.**

**Скоростной микционный профиль для возраста 18–30 лет в норме**

| **Показатель** | 90th | 75th | 50th | 25th | 10th | 5th | <5th |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Встречаемость, %** | 10,3 | 19,6 | 23,2 | 25,8 | 12,4 | 5,7 | 3,1 |



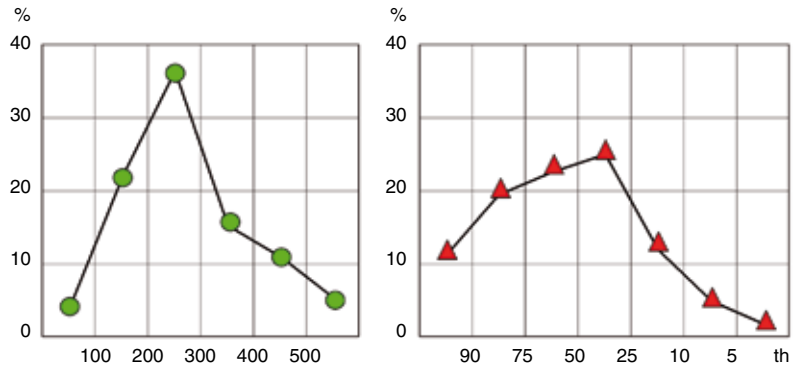


**Рис. 2. Объемный (слева) и скоростной (справа) профили в контрольной группе у мужчин в возрасте 18–30 лет (n=194)**

Для приведения к виду, удобному для восприятия, скоростной профиль представлен в виде 7 значений. Потоки свыше 90 и 95 центиля объединены, а центили до 5 и 5-10 выделены отдельно.

Для мужчин в возрастной подгруппе 18-30 лет характерны относительно более высокие проценты встречаемости объемом в диапазоне от 200 до 300 мл, но при этом крайне мало потоков ниже 5 центили.

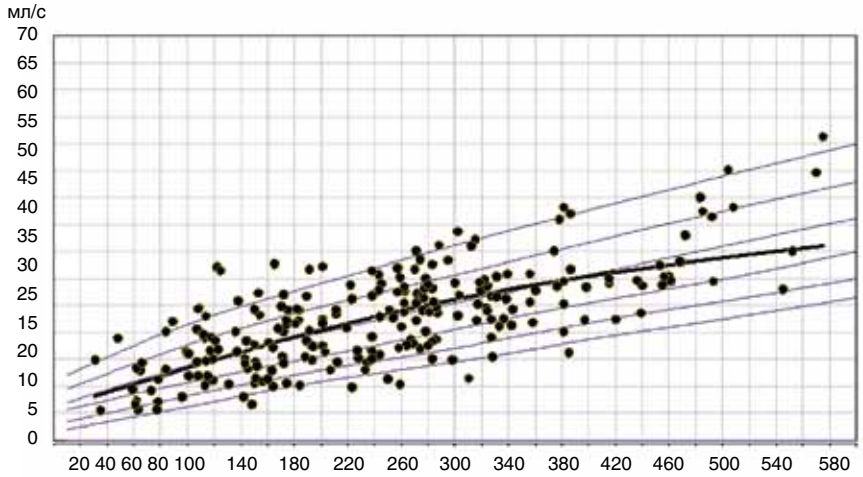


**Рис. 3. Парные значения потока мочи и выпущенного объема (n=227) у мужчин контрольной группы в возрасте от 31 года до 50 лет**

**Таблица 5.**

**Объемный микционный профиль для возраста 31–50 лет в норме**

| Показатель, мл | 1-100 | 101-200 | 201-300 | 301-400 | 401-500 | > 500 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Встречаемость, % | 8,8 | 30,4 | 31,7 | 18,9 | 7,5 | 2,6 |

**Таблица 6.**

**Скоростной микционный профиль для возраста 31–50 лет в норме**

| Показатель | 90th | 75th | 50th | 25th | 10th | 5th | <5th |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Встречаемость, % | 9,3 | 13,7 | 26,4 | 25,6 | 15,9 | 5,3 | 4 |

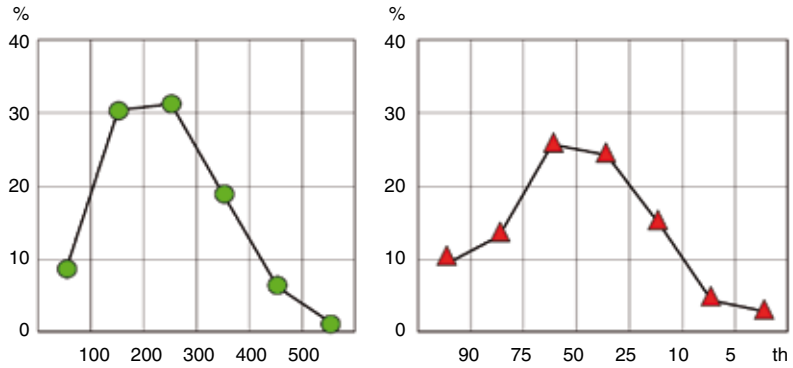


**Рис. 4. Объемный (слева) и скоростной (справа) профиль в контрольной группе у мужчин от 31 года до 50 лет (n=227)**

На основе обработки 227 записей была построена зависимость мочеиспускания в следующей возрастной подгруппе. В возрасте от 31 года до 50 лет профиль мочеиспускания несколько отличается от ранее рассмотренного профиля. По-прежнему сохраняется тенденция к размещению значений потока в областях 50–75 центиля с появлением потоков мочи в поле 5 центиля чуть большим, чем прогнозируется Ливерпульской номограммой, – 4% против 2,5%. В отношении других полей величины потоков и их встречаемость соответствуют прогнозируемым по номограмме.

В целом большинство флоуграмм приходится на поле 50 75 центиля, встречаемость потоков выше 90 центиля и ниже 10 приблизительно равна, что неплохо согласуется с номограммой.

Объемный профиль в данной возрастной подгруппе тем не менее отличается от профиля 18–30-летних мужчин. Отмечается уменьшение встречаемости флоуграмм с объемом более 500 мл при практически двойном



увеличении встречаемости объемов до 100 мл. Среднеэффективная емкость уменьшалась с 274 до 246 мл именно за счет изменения маргинальных составляющих структуры объемного профиля. Процесс старения в первую очередь наглядно отражается на объемном профиле, и, как следствие, можно видеть и уменьшение усредненного значения максимального потока с 25,2 до 22,6 мл/сек.

Обработка еще 128 урофлоуметрических записей у мужчин старше 50 лет позволила вычислить структуру мочеиспускания данной возрастной подгруппы. Поскольку в данном возрасте наиболее часто возникают расстройства мочеиспускания у мужчин, страдающих от аденомы предстательной железы, полученные данные позволяют объективно оценить «нормальность» мочеиспускания в клинической практике.

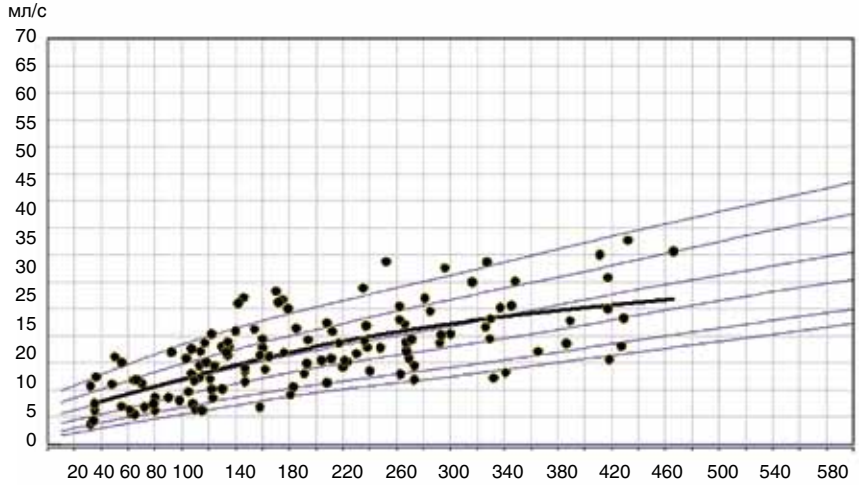


**Рис. 5. Парные значения потока мочи и выпущенного объема (n=128) у мужчин контрольной группы в возрасте от 51 года до 75 лет**

**Таблица 7.**

**Объемный микционный профиль для возраста 51–76 лет в норме**

| Показатель, мл | 1-100 | 101-200 | 201-300 | 301-400 | 401-500 | > 500 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Встречаемость, % | 18,9 | 38,6 | 25,2 | 11,0 | 6,3 | 0 |

**Таблица 8.**

**Скоростной микционный профиль для возраста 51–76 лет в норме**

| Показатель | 90th | 75th | 50th | 25th | 10th | 5th | <5th |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Встречаемость, % | 10,2 | 18,1 | 21,3 | 23,6 | 18,9 | 4,7 | 3,1 |

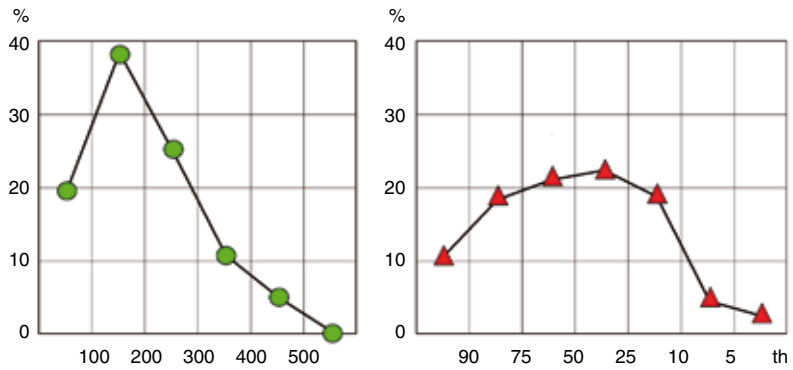


**Рис. 6. Объемный (слева) и скоростной (справа) профиль в контрольной группе у мужчин от 51 года до 75 лет**

Различия в значениях потоков мочи у мужчин разного возраста – явление нормальное, поэтому появление Ливерпульской номограммы для мужчин в двух вариантах, до 50 лет и старше, выглядит вполне естественным. Расчет профилей, особенно скоростного, именно поэтому нами выполнялся на основе соответствующих возрастных вариантов. Нетрудно заметить, что у мужчин старше 50 лет происходит смещение в сторону более низких объемов и при этом непропорционально уменьшается сама скорость опорожнения мочевого пузыря. Почти каждое пятое мочеиспускание осуществляется объемом до 100 мл, зато более 500 мл не встречается.

Это не значит, что такие объемы не должны встречаться в норме вовсе, но вероятность их появления низка, и существенного влияния на потоки это не оказывает. С другой стороны, сравнение усредненных показателей максимальной скорости потоков мочи у мужчин до 50 лет и старше показывает, что для их оценки потоков мочи более адекватным оказывается использование отдельных критериев «нормального мочеиспускания», потому что практически мочеиспускание на границе 50-летнего рубежа претерпевает существенную динамику.



# ФАРМАКОУРОДИНАМИЧЕСКИЕ ПРОБЫ С ОМСУЛОЗИНОМ У ПАЦИЕНТОВ С АДЕНОМОЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Роль и значение уродинамических методов в диагностике аденомы простаты на протяжении нескольких десятилетий оставались неизменными – распознавание инфравезикальной обструкции. На основании полученных в ходе обследования данных определялась концепция выбора тактики ведения, уточнялись показания к оперативному лечению.

Уродинамическая диагностика инфравезикальной обструкции (ИВО) у больных с аденомой предстательной железы по-прежнему остается сложной задачей ввиду целого ряда объективных причин, например из-за необходимости наличия многоканальной уродинамической системы, инвазивности и опасности осложнений при выполнении комбинированного обследования, а также из-за технических и методических сложностей при неоднозначности последующей интерпретации полученных результатов. Помимо этого приходится учитывать тот факт, что на показатели мочеиспускания всегда существенно влияет не только ИВО, но и сократительная способность детрузора (ССД). Назначение консервативной терапии меняет соотношение ИВО–ССД, и, как показывают проведенные исследования, это отражается на тактике ведения пациента. В частности, на современном этапе развития консервативной урологии вполне возможен отказ от оперативной коррекции в пользу медикаментозного лечения.

Со времени широкого внедрения альфа1-адреноблокаторов получили развитие принципиально иные взгляды на методы исследования функционального состояния нижних мочевых путей. Приобрел совсем другой смысл анализ данных урофлоуметрии как один из вариантов неинвазивного тестирования пожилых мужчин с аденомой простаты. Так, например, если, согласно номограмме Siroky, при обследовании с использованием домашней урофлоуметрии получены значения потоков мочи в области 3 сигмального отклонения, это могло означать только то, что больному показано оперативное лечение, и выбор способа вмешательства зависел лишь от объема простаты. Однако в связи с разработкой так называемых фармпроб с препаратами, влияющими на шейку мочевого пузыря, стало совершенно ясно, что само по себе обструктивное мочеиспускание не может и не должно быть основой для принятия решения, равно как и объем остаточной мочи, число мочеиспусканий в сутки, ноктурия и т.д. Мало того, совокупность симптомов как сумма индексов по таблице IPSS также не может стать критерием принятия решения о тактике ведения больного. Исходя из патогенетических представлений о микционных расстройствах при аденоме, как резуль-

тата двухкомпонентного влияния, а именно детрузорного и простатического, можно прийти к выводу о необходимости динамического обследования функционального состояния нижних мочевых путей. Концепция принятия отсроченного решения позволяет сравнить данные до назначения альфа1-адреноблокаторов и после него и только потом сделать обоснованный вывод о наличии инфравезикальной обструкции.

Основа для этого следующая. Альфа1-адреноблокаторы, будучи фактически сосудистыми препаратами, существенно меняют органное пузырное кровообращение и при этом практически не оказывают влияния на простату. Устранение динамической обструкции, а вместе с этим и частичное восстановление сократительной способности детрузора в течение относительно короткого промежутка времени предоставляет возможность провести сравнение результатов серии записей до лечения и после. Если после отмены лекарственных препаратов происходит изменение структуры мочеиспускания, как объемного, так и скоростного, до нормальных для данного возраста показателей, следовательно, оснований для принятия решения об оперативном лечении нет. Гораздо чаще наблюдается иная картина, когда восстанавливается только один из профилей. Если объемный профиль улучшается, а скоростной остается прежним, данное состояние вполне обоснованно принимается как следствие инфравезикальной обструкции. В противном случае, когда восстанавливается только скоростной профиль, а объемный остается прежним, решение об операции должно быть отсрочено. При стабильно выраженных отклонениях профилей от нормы и отсутствии положительной динамики вопрос об агрессивной тактике следует принимать лишь в крайнем случае, поскольку устранение возможной ИВО наиболее вероятно не приведет к улучшению клинической симптоматики. Основа синдрома императивного мочеиспускания, а именно малая емкость мочевого пузыря, при операции не устраняется, а поэтому некоторое улучшение мочеиспускания не скажется сколько-нибудь значимо и качество жизни не улучшит.

Изменение концепции лечения аденомы простаты, последовавшее вслед за широким внедрением альфа1-адреноблокаторов, требует разработки уродинамических критериев ИВО. В литературе можно встретить много ссылок на работы, в которых рассматривается применение инвазивной уродинамики с целью получения необходимой информации. Результат проведенных исследований говорит, что инвазивность при получении информации является шагом отчаяния. Таким образом, методика получения наибольшего объема информации с определением иных позиций оценки уродинамики видится наиболее перспективной и доступной.

Проведенная нами оценка микционного профиля включала в себя объемные и скоростные показатели мочеиспускания у мужчин в соответствии с Ливерпульской номограммой.



В последние полтора десятилетия для коррекции расстройств мочеиспускания у больных с аденомой предстательной железы, используют так называемые уроселективные альфа1-адреноблокаторы, при этом свойства избирательности выражены наиболее сильно у препаратов группы тамсулозина.

Традиционно ключевым критерием признается балл шкалы IPSS, а уродинамическая эффективность лечения учитывается чаще по одному или двум показателям, и крайне редко принимаются во внимание изменения зависимости поток-объем. Вместе с тем, уже доказано, что альфа1-адреноблокаторы фактически не оказывают влияния на анатомическую или, как ее еще называют уретральную ИВО. Следовательно, используя эффект изменения показателей мочеиспускания принципиально можно рассматривать терапию альфа1-адреноблокторами как своего рода фармпробу, позволяющую функционально «обнажать» обструктивный компонент нарушения уродинамики у таких пациентов. Изучение данного феномена является целью данного исследования.

Для демонстрации клинической эффективности неинвазивной фаромакоуродинамики нами проведены соответствующие исследования, одобренные этическим комитетом ВГМУ, целью которых являются объективизация и верификация случаев инфравезикальной обструкции у больных с АПЖ и уточнение показаний и противопоказаний к разным видам лечения.

Под нашим наблюдением находились 47 мужчин в возрасте от 50 до 82 лет (средний возраст 63 года). Ранее ни у одного из пациентов, включенных в группу наблюдения, эпизодов острой задержки мочеиспускания не было. Объем предварительного обследования включал УЗИ мочевой системы, измерение остаточной мочи, ТРУЗИ простаты, лабораторную диагностику, трехсуточный домашний урофлоуметрический мониторинг, а также оценку расстройств мочеиспускания с помощью таблицы IPSS. В группу наблюдения не включались пациенты с онкологическими заболеваниями, с неврологическими поражениями, а также пациенты с остаточной мочой, составляющей величину более 10% от значения среднеэффективного объема. Помимо этого критериями исключения были ранее проводимая терапия альфа1-адреноблокаторами или оперативное пособие в связи с аденомой простаты.

Домашний урофлоумониторинг выполнялся перед лечением. Полученные в естественных условиях при обычном питьевом режиме флоуграммы заносились в базу данных СУРД-02 «УроВест». Обработку данных проводили с помощью оценки показателя максимального потока по оригинальной методике (патент № 2303397) с вычислением структуры мочеиспускания (получение так называемого объемного и скоростного профиля) и зависимости объем–скорость. Объемный профиль рассчитывался по критерию встречаемости значений в диапазонах от 0 до 500 мл с интервалом по 100 мл, скоростной профиль, соответственно, отражал вероятность попадания значений Qmax на поля Ливерпульской номограммы (с учетом возраста) в диапазоне от 5 до 95 центиля.

Всем пациентам был назначен альфа1-адреноблокатор тамсулозин в дозировке 0,4 мг однократно в сутки (использован препарат Омсулозин, Ранбакси Лабораториз Лтд). Исходно балл IPSS до лечения составлял 18,47 балла, при качестве жизни 4,19. При этом изначально у 21 больного из группы балл составлял 24,14, а у оставшихся 26 пациентов балл оценки расстройств мочеиспускания был 13,9. Длительность назначения составила 8 недель. Другие лекарственные средства, влияющие на уродинамику нижних мочевых путей, такие как ингибиторы 5-альфа редуктазы или М-холинолитики, были исключены на весь период терапии. Немаловажно отметить, что уродинамически исходно структура мочеиспускания в группе была характерной для ИВО (преимущественное смещение величин Qmax в область значений ниже 25 центиля Ливерпульской номограммы).

После прекращения лечения повторно выполняли домашний урофлоумониторинг и фиксировали клиническую симптоматику по таблице IPSS, а также еще раз проводили УЗИ мочевой системы с регистрацией объема остаточной мочи. На фоне проводимой терапии альфа1-адреноблокаторами суммарный балл в группе наблюдения снизился до 10,11 при качестве жизни 2,85. Для клинической картины было характерно уменьшение числа ночных мочеиспусканий с одновременным увеличением промежутка между эпизодами дневного опорожнения мочевого пузыря. При этом выросли минимальные, средние и максимальные объемы, исчезала или становилась менее выраженной симптоматика ирритативного и обструктивного синдромов. В дополнение следует отметить, что в целом в группе число ночных мочеиспусканий на фоне терапии уменьшилось с 2,7 до 1,5 ($p<0,05$).

На этом фоне вполне естественным выглядят изменение структуры мочеиспускания, что отражается в виде уменьшения процентов встречаемости выпущенных объемов до 100 мл, и, соответственно рост величины среднеэффективного объема (СЭО) мочевого пузыря в целом. Обработка данных скоростного профиля на основе результатов домашнего урофлоумониторинга, тем не менее показала, что в действительности по характеру ответа на терапию альфа1-адреноблокаторами можно выделить три подгруппы.

Наиболее часто, у 31 пациента из группы (66% случаев), нами было отмечено увеличение скоростных показателей и уменьшение выраженности обструктивного мочеиспускания. Это выразилось в том, что значения потоков максимальной скорости (Qmax) стали «перемещаться» из нижних полей Ливерпульской номограммы в верхние. При этом сама зависимость объем-скорость поднялась. Примечательно, что после курса терапии было отмечено также пропорциональное увеличение выпущенных объемов. Структура мочеиспускания в этой подгруппе пациентов изменилась и, поэтому данный эффект нами был расценен как уменьшение выраженности обструктивного мочеиспускания. Балл IPSS изменился с 17,7 исходно до 9,0 после лечения ($p<0,05$), а качество жизни, соответственно, улучшилось с 4,2 до 2,87. Раз-



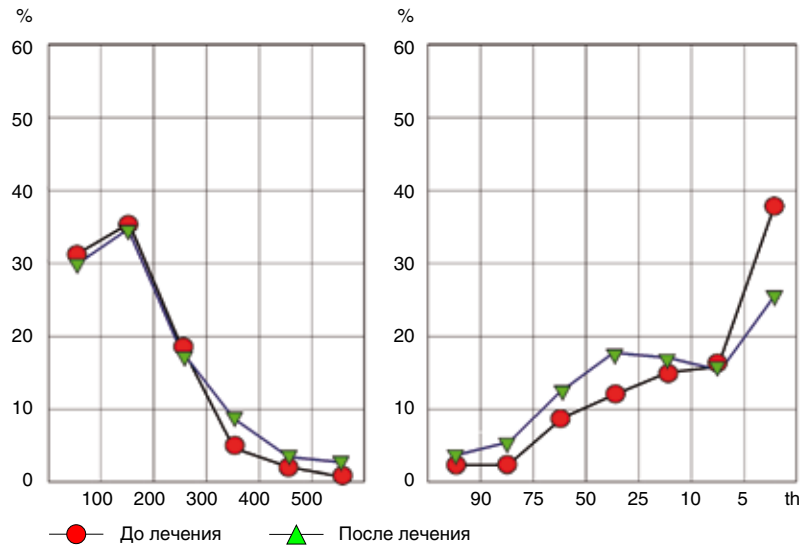


**Рис. 7. Структура объемного (слева) и скоростного (справа) профиля мочеиспускания в подгруппе 1 до длительного назначения альфа$_1$-адреноблокаторов и после него**

мер простаты по данным ТРУЗИ составлял 49,2 мл (от 30 до 87 мл), ПСА 1,57 (максимальное значение 4,3 нг/мл). Данная подгруппа пациентов была выделена как первая, расчет структуры мочеиспускания представлен на рис. 1.

Вместе с тем в 21% случаев (10 пациентов), наоборот, значения максимального потока «переместились» в нижние поля Ливерпульской номограммы вследствие того, что с увеличением величины СЭО и изменения структуры объемного профиля соответствующего изменения значений максимального потока не произошло. Следовательно, после назначения альфа1-адреноблокаторов величины Qmax стали чаще располагаться в нижних полях Ливерпульской номограммы, чем до лечения. На основании такой, сугубо уродинамической, оценки нами сделан вывод о формировании более выраженного обструктивного мочеиспускания в результате терапии. Здесь примечателен тот факт, что клинически пациенты после лечения стали чувствовать себя лучше. Балл IPSS уменьшился на 8,5 единицы с исходной величины 20,2, составив после лечения значение в среднем во второй подгруппе 11,7. Качество жизни также улучшилось с 4,2 до 2,7 балла. Размеры предстательной железы составили 44,8 мл при среднем в группе уровне ПСА 2,4 нг/мл.

Нами выделена и третья подгруппа, 6 случаев (13% наблюдений), когда на фоне консервативной терапии изменения скоростного профиля в структуре мочеиспускания не происходит (рис. 9). Объемный профиль, в

отличие от скоростного, тем не менее отражает положительную динамику клинического состояния, что хорошо видно на представленной диаграмме. В этой подгруппе балл IPSS также уменьшился, но на величину несколько меньшую, всего 6,5 единицы, составив после лечения в среднем по подгруппе значение 13,2. Качество жизни также улучшилось с 4,3 до 1,3 балла. Размеры простаты составили 50,4 мл, средний по группе уровень ПСА 1,9 нг/мл.

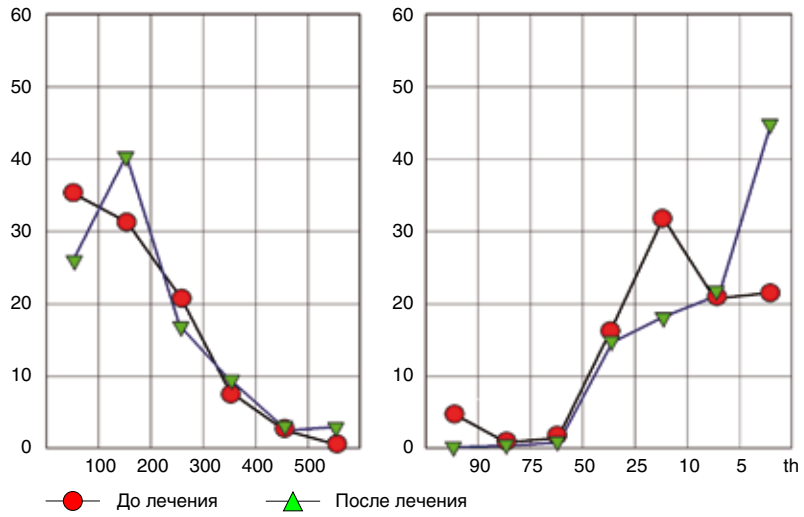


**Рис. 8. Структура объемного (слева) и скоростного (справа) профиля мочеиспускания во подгруппе 2 до длительного назначения альфа1-адреноблокаторов и после него**

Относительно подгруппы 3 можно утверждать, что изменения структуры скоростного профиля не произошли именно по причине изначально выраженного снижения потока мочи (ниже 5 центиля номограммы располагается более 70% всех значений Qmax). В связи с этим назначение альфаблокаторов не привело к каким-либо существенным уродинамическим изменениям. В данном случае, оценивая результаты как первичного, так и заключительного урофло-умониторинга в соответствии с Ливерпульской номограммой, следует сделать вывод об имеющем место и объективно регистрируемом снижении скоростных показателей, на которые консервативная терапия не может повлиять.

Объемный профиль во всех трех подгруппах изменился после проведения терапии альфа1-адреноблокаторами, встречаемость выпущенных объемов до 100 мл уменьшилась, а вероятность мочеиспусканий с объемом 100 мл



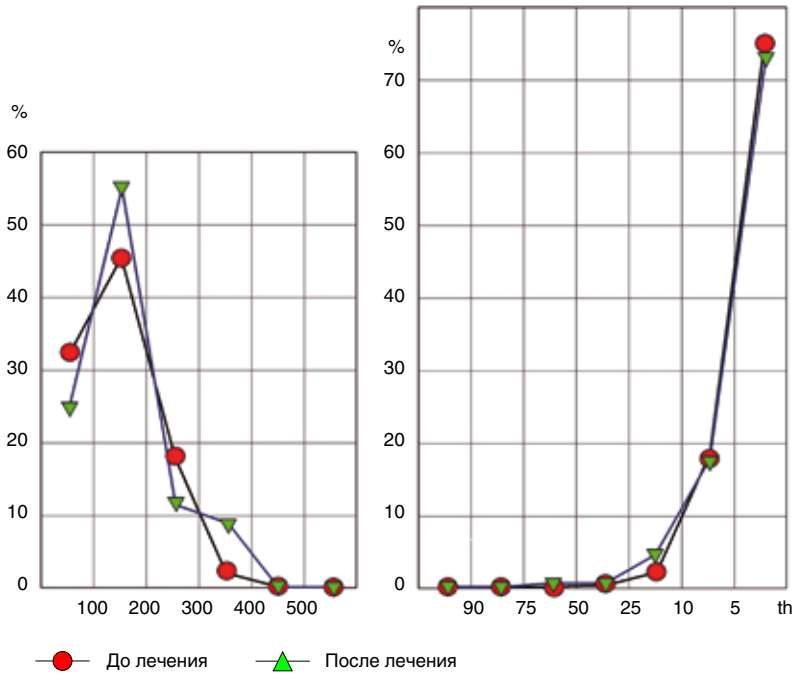


**Рис. 9. Структура объемного (слева) и скоростного (справа) профиля мочеиспускания в подгруппе 3 до длительного назначения альфа1-адреноблокаторов и после него**

и более выросла. Изменение клинической симптоматики, обусловленной фактором среднеэффективного объема, подтверждается результатами урофлоумониторинга.

Назначение и длительное применение препарата Омсулозин подтвердило эффективность, безопасность и полную клиническую идентичность оригинальному тамсулозину.

Отношение к уродинамическим методам обследования больных с АПЖ, в частности к урофлоуметрии, остается неоднозначным. Объемная скорость потока мочи, будучи суммарным показателем, сама по себе малоспецифична, хотя как тест весьма чувствительна. Если не учитывать соответствующие измеренному потоку объемы и остаточную мочу, объемная скорость в принципе не может являться надежным количественным критерием ИВО. Следовательно, объемная скорость, как максимальная, так и средняя, всегда должна рассматриваться только в контексте анализа зависимости объем–поток и отдельно как некоторая усредненная уродинамическая величина никакого диагностического значения не имеет. Неудивительно, что все без исключения номограммы (Liverpool,

Siroky, Balslev–Jorgensen, Bristol и т.д.) являются нелинейными, что отражает характер зависимости – с ростом выпущенных объемов растет скорость потока мочи, но не пропорционально, а с некоторым относительным снижением объемной скорости при увеличении выпущенных объемов.

Вместе с тем нельзя отрицать факт, что изменение самой зависимости объемной скорости от объема, например вследствие проведения консервативной терапии альфа1-адреноблокаторами, по сути отражает изменение уродинамической ситуации как ответ на улучшение ССД. Сравнивая вычисляемые структуры мочеиспускания, например до терапии альфа1-адреноблокаторами и после нее, можно предположить, что динамика изменения потока мочи должна отражать взаимодействие обоих компонентов в системе – относительно стабильной анатомической подпузырной обструкции и более подвижного в функциональном плане детрузора. Идея такого уродинамического тестирования возникла после начала внедрения методики домашней урофлоуметрии в 2000 году во Владивостоке, а с получением результатов лечения альфа1-адреноблокаторами у больных с АПЖ стало очевидным использование такого мониторинга как фармакоуродинамической пробы. Полученные данные могут быть использованы как для выявления пациентов, являющихся кандидатами на оперативное лечение, так и для определения показаний к консервативной терапии с применением ингибиторов 5-альфа редуктазы, если оперативная коррекция не является оптимальной или небезопасна.

Эффект отрицательного смещения значений максимального потока при урофлоумониторинге объясняется просто. При росте объемов мочеиспускания, что вполне естественно при лечении альфа1-адреноблокаторами, не происходит адекватного увеличения скорости потока мочи. Это косвенно указывает на наличие ИВО, а следовательно, в нашем случае, на Ливерпульской номограмме значения смещаются не вправо вверх, а только вправо. Поскольку Ливерпульская номограмма построена таким образом, что отражает нормальные зависимости, а именно рост скорости потоков при увеличении объемов, соответственно, одно лишь увеличение объемов без прироста скорости закономерно понижает центильную оценку.

Основа концепции для анализа состоит в следующем. Если ИВО несущественна, характер зависимости на терапии при увеличении выпущенных объемов не меняется, а следовательно, кривая поток–объем располагается в поле номограммы с некоторым углом от средней линии, в идеальном случае точно по одной из линий центили (Ливерпульская номограмма), или линии 0-1 сигмального отклонения (номограмма Siroky). В случае снижения потока кривая зависимости начинает проходить более полого, а при выраженных нарушениях уродинамики вообще горизонтально, иногда даже с некоторым отрицательным наклоном при увеличении выпущенных объемов. Поскольку детрузор является наиболее активным участником событий,



ухудшение его сократительной способности, вне зависимости от причины, также приводит к снижению скорости потока мочи и уменьшению наклона зависимости. В этом случае назначение препаратов сосудистой терапии, альфа1-адреноблокаторов и витаминов, направленное на улучшение органного кровообращения и изменение биохимической среды, в которой находится мочевой пузырь, в принципе способно восстановить сократительную активность. Это естественно приводит к изменению уродинамической ситуации в нижних мочевых путях, увеличению СЭО мочевого пузыря и закономерно к росту скорости потока мочи. Однако при ИВО рост объемов не приводит к адекватному росту скоростей, и зависимость начинает снижаться, хотя усредненная величина, например величина максимального потока при урофлоумониторинге, может увеличиваться. Что интересно, клиническая симптоматика у больных при этом меняется положительно, а остаточная моча, как показывают многочисленные исследования, уменьшается или вовсе исчезает. Как показывает наше исследование, размеры предстательной железы не столь существенны для показателей мочеиспускания. Ответ на терапию альфа1-адреноблокаторами зависит от исходного фона, на котором начато лечение.

Анализ клинической картины расстройств мочеиспускания больных показал, что все пациенты имели комбинированные расстройства мочеиспускания. Так как симптомов, специфических для доброкачественной гиперплазии предстательной железы, не существует, соответственно, и разделение на обструктивные и ирритативные проведено условно, поскольку клинически не представляется возможным достоверно различать соответствующие синдромы.

Клиническая картина в нашем наблюдении находилась в соответствии со значениями емкости мочевого пузыря, на что указывают и другие исследователи. Как указывал С.Д. Голигорский, (1959), уменьшение среднеэффективной емкости должно отражаться на клинической картине, а соответственно, и на качестве жизни пациента. При уродинамическом обследовании (урофлоуметрический мониторинг в домашних условиях) нами зафиксировано уменьшение среднеэффективного объема, которое рассматривали в соответствии с нормой. Этот факт позволяет в большинстве случаев заподозрить наличие дисфункции мочеиспускания у больных с АПЖ.

Обычно происхождение ирритативных симптомов связывают с дисфункцией детрузора в фазе накопления мочи (например, нестабильный мочевой пузырь). Клиническая картина при этом у соответствующая: учащенное мочеиспускание, ноктурия, императивные позывы. Наличие подобной симптоматики нашло отражение в научной литературе. Наличие гиперактивного мочевого пузыря может быть отмечено без инструментальных исследований по состоянию его рефлекторной возбудимости, которую достаточно точно отражает значение среднеэффективного объема (средний объ-

ем одномоментно выделенной мочи во время мочеиспускания на протяжении суток и более за период наблюдения).

Вместе с тем, ориентирование только на клиническую симптоматику при выборе консервативного лечения и тем более проведение оперативного лечения часто оказываются малоэффективными. Без учета функционального состояния нижних мочевых путей и, соответственно, без проведения фармакологической коррекции, объективно сложно добиться восстановления уродинамики нижних мочевых путей у больных с АПЖ. Консервативная терапия позволяет существенно изменить клиническую картину и является патогенетически обоснованной, так как влияет на механизм формирования основных патологических синдромов у больных.

Нами отмечено, что пробный курс лечения альфа1-адреноблокаторами может и не приводить к заметному увеличению потока мочи при значимом клиническом улучшении в состоянии больного. Доказательством является снижение суммарного балла расстройств мочеиспускания на 47% в среднем в группе. То есть в условиях сохраняющейся уретральной обструкции заметно уменьшается степень пузырной дисфункции. Сосудистый механизм действия препаратов этой группы при АПЖ не только очевиден, но и является одним из ключевых. Активация пузырного кровообращения меняет состояние его энергетического метаболизма, адаптационную способность детрузора и резервуарную функцию мочевого пузыря.

При проведении терапии произошла перегруппировка пациентов по подгруппам. Часть больных перестала рассматриваться как кандидаты на оперативное лечение, а у части, наоборот, при улучшении клинической симптоматики появились значения потоков мочи в области ниже 10 центиля по Ливерпульской номограмме, (другими словами, выявились признаки формально обструктивного мочеиспускания после консервативного лечения).

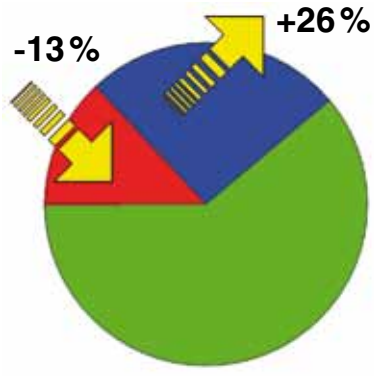


**Рис. 10. Перераспределение пациентов по подгруппам на фоне проведенной терапии**



На рисунке 10 показана динамика в подгруппах больных при проведении фармпробы с Омсулозином. Из 100% пациентов у 26% радикально изменилось функциональное состояние и этим больным оперативное лечение не показано. Вместе с тем, наоборот, у 13% проявилась ИВО, у остальных 61% изменение уродинамической ситуации ИВО не отмечено. Это означает, что у 2 из 5 больных, рассматриваемых как кандидаты на оперативное лечение, показания к вмешательству на фоне проведения пробы с альфа1-адреноблокаторами.

Одним из эффектов консервативной терапии альфа- адреноблокаторами, неизвестных ранее, стало следующее: после проведенного консервативного лечения на фоне изменяющейся емкости мочевого пузыря в большую сторону и восстановления функциональной способности мочевого пузыря к накоплению, наблюдается картина относительного и даже в ряде случаев абсолютного уменьшения скоростных показателей потока мочи. Это говорит о том, что на фоне увеличивающихся функциональных возможностей мочевого пузыря происходит ограничение потока мочи, которое обусловлено фактором анатомической или уретральной инфравезикальной обструкции.

Пациентов с выявленными изменениями мы выделили в отдельную подгруппу. Эти больные даже при не выраженной клинической симптоматике подходят как кандидаты на проведение оперативного лечения в связи с тем, что в полях 5 и 10 центилях преимущественно распределение мочеиспускания, составляющее 2/3 всех мочеиспусканий. При дальнейшем старении организма и росте аденомы предстательной железы у этих больных наиболее вероятно ухудшение мочеиспускания. Им показано оперативное лечение.

На фоне проведенной терапии выделение обструктивных симптомов следует рассматривать как показания к оперативному лечению, если даже такие симптомы не выражены, но мы количественно определяем, что эти больные относятся к группе риска оперативного лечения. Таким пациентам следует предлагать оперативную коррекцию.

Фармакоуродинамические пробы предоставляют уникальную возможность диагностики и оценки функционального состояния нижних мочевых путей. Наше исследование убедительно показывает перспективы такого подхода, когда при назначении консервативной терапии клиническая симптоматика улучшается, уменьшается ночная и дневная поллакиурия, исчезают императивные позывы, увеличиваются промежутки между мочеиспусканиями. Одновременно с этим выявляется уродинамический феномен смещения значений урофлоуметрии в область обструктивного мочеиспускания у пациентов, имеющих анатомическуюя обструкцию, пусть даже клинически незначимую.

Изучение обструктивного мочеиспускания как основного компонента синдрома ИВО при АПЖ в настоящее время имеет значение не только

для решения вопроса об оперативном лечении, но и для выделения пациентов, которые являются кандидатами на консервативное лечение ингибиторами 5-альфа редуктазы. Именно с этой точки зрения приобретает смысл проведение фармакоуродинамических проб с уроселективными альфа1-адреноблокаторами. Препарат Омсулозин, являясь безопасным и эффективным средством терапии, обеспечивает решение данной задачи, при этом косвенно улучшая сократительную активность детрузора и функциональную емкость мочевого пузыря у больных с аденомой простаты.



# СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ


*Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В.* Гиперактивность детрузора иургентное недержание мочи. СПб., 2001. 40 с.

*Беседин С.В.* Клинико-уродинамическая оценка эффективности консервативного и оперативного лечения больных с аденомой предстательной железы: Автореф. канд. дис. Владивосток, 2007. 20 с.

*Борисов В.В.* Уродинамика при инфравезикальной обструкции у мужчин // Урология и нефрология. 1999. № 3. С. 26–30.

*Борщенко С.А.* Пути повышения эффективности лечения больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы: Автореф. канд. дис. Владивосток, 2002. 22 с.

*Вишневский А.Е.* Альфа$_1$-адреноблокаторы в терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы // Клиническая фармакология и терапия // 1997. № 1. С. 87–91.

*Вишневский Е.Л., Лоран О.Б., Вишневский А.Е.* Клиническая оценка расстройств мочеиспускания. М.: ТЕРРА, 2001. 96 с.

*Вишневский А.Е., Степанова Н.А., Михайлова Е.В.* Сосудистые эффекты альфа$_1$-адреноблокаторов и их клиническое значение у больных доброкачественной гиперплазией простаты // Клиническая фармакология и терапия.2004. № 4. С. 90–93.

*Вишневский Е.Л. и соавт.* Урофлоуметрия. М.: Печатный город, 2004. 220 с.

*Вишневский А.Е.* Урофлоуметрический мониторинг в оценке эффективности лечения расстройств мочеиспускания у больных ДГП препаратом кардура. Избранные вопросы урологии и андрологии. Диагностика и лечение. Материалы III Дальневосточной региональной конференции урологов. Владивосток, 2003. С. 217.

*Вишневский А.Е., Пушкарь Д.Ю., Сухоруков В.С.* Особенности энергетического метаболизма детрузора у больных доброкачественной гиперплазией простаты // Клиническая фармакология и терапия. 2003. № 5. С. 66–69.

*Гориловский Л.М.* Эпидемиология и факторы риска развития доброкачественной гиперплазии предстательной железы: Доброкачественная гиперплазия предстательной железы / Под ред. Н.А. Лопаткина М., 1997. С. 10–18.

*Данилов В.В. и соавт.* Фармакоуродинамические неинвазивные исследования у больных с аденомой предстательной железы // Урология. 2010. № 6. С. 16–19.

*Данилов В.В. и соавт.* Динамика показателей мочеиспускания на фоне лечения препаратом ТАДЕНАН у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Урология. № 2. С. 68–73.

*Лопаткин Н.А.* Осложнения ТУР предстательной железы и аденомэктомии: Доброкачественная гиперплазия предстательной железы / Под ред. Н.А. Лопаткина М., 1997. С. 163–167.

*Лоран О.Б., Вишневский Е.Л., Вишневский А.Е.* Лечение расстройств мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией простаты альфа-адреноблокаторами. М.: ТЕРРА, 1998. 124 с.

*Лоран О.Б.* Диагностика и дифференциальная диагностика доброкачественной гиперплазии предстательной железы: Доброкачественная гиперплазия предстательной железы / Под ред. Н.А. Лопаткина. М., 1997. С. 51–61.

Textbook of Benign Prostatic Hyperplasia / Ed. Roger Kirby. Oxford, 1996. P. 173–198.