

Патогенетическая терапия доброкачественного объемного увеличения предстательной железы на фоне гиперплазии ее переходной зоны

А.Г. Мартов, Д.В. Ергаков

Адрес для переписки: Дмитрий Валентинович Ергаков, dergakov@mail.ru

В статье приведены новые данные о монотерапии ингибиторами 5-альфа-редуктазы и комбинированном лечении симптомов нижних мочевыводящих путей у мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Выполнен критический анализ последних публикаций по вопросам консервативной терапии альфа-адреноблокаторами, ингибиторами 5-альфа-редуктазы, возможных комбинаций препаратов. Проанализирован профиль безопасности указанных препаратов.

Ключевые слова: симптомы нижних мочевых путей, альфа-адреноблокаторы, ингибиторы 5-альфа-редуктазы, комбинированная терапия

Введение

Возрастное увеличение предстательной железы в размерах – один из признаков старения мужского организма. Однако гораздо чаще рост объема предстательной железы ассоциируется с различными болезнями предстательной железы и носит андрогензависимый характер [1]. Фермент 5-альфа-редуктаза (5-АР) отвечает за превращение тестостерона в дигидротестостерон – основной медиатор роста предстательной железы. Важная роль 5-АР была выявлена после обнаружения в 1974 г. синдрома недостаточности 5-АР 2-го типа в Доминиканской Республике и несколько позднее в США. Однако эпоха ингибиторов 5-АР (5-АРИ) началась после того, как Управление по санитарному надзору за качеством пищевых про-

дуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration – FDA) одобрило финастерид в качестве препарата для терапии симптомов нижних мочевыводящих путей (СНМП), обусловленных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) [2].

5-альфа-редуктаза: роль в увеличении объема простаты

В настоящее время изучены три подтипа 5-АР [1]. Наиболее важным для рассматриваемой проблемы является 5-АР 2-го типа, который ингибируется финастеридом. 5-АР 2-го типа локализуется как в эпителии, так и в строме предстательной железы, волосяных фолликулах, молочной железе. 5-АР 1-го типа располагается в печени, коже волосистой части головы, головном мозге, а также присут-

ствует в предстательной железе, преимущественно в эпителиальных клетках. 5-АР 3-го типа продуцируется в основном опухолевыми клетками при развитии гормонрезистентного рака предстательной железы (РПЖ), но обнаруживается и в опухолевых клетках аденокарцином других локализаций, например в легких.

Экспрессия 5-АР при развитии доброкачественного (ДГПЖ) или злокачественного (РПЖ) объемного увеличения простаты хорошо изучена. F.K. Habib и соавт. выявили повышение концентрации 5-АР 2-го типа при ДГПЖ, в то время как уровень 5-АР 1-го типа оставался в нормальных пределах [3]. L.N. Thomas и соавт. отметили повышение активности 5-АР 1-го типа при развитии простатической интраэпителиальной неоплазии и РПЖ, а 5-АР 2-го типа – при ДГПЖ [4].

Все авторы фундаментальных исследований подчеркивают важность селективного влияния на 5-АР 2-го типа, при этом предпочтительно на локализирующиеся в ткани предстательной железы [1–4]. В настоящее время опубликованы работы, в которых сообщается о негативных последствиях подавления 5-АР 1-го типа в печени, таких как нарушение обмена липидов и углеводов [5, 6].

Уровень тестостерона и дигидротестостерона также изучался в фундаментальных исследовани-

ях, посвященных проблеме возрастного объемного увеличения простаты [2, 4]. Установлено, что внутриклеточный и внутритканевый уровень тестостерона и дигидротестостерона был в два раза выше такового в сыворотке крови. Выявлена положительная корреляция между объемом простаты и показателями обоих гормонов в тканях, но не в крови. Был сделан вывод о том, что повышение активности 5-АР 2-го типа играет решающую роль в развитии ДГПЖ, а потому патогенетическое лечение ДГПЖ должно быть направлено на подавление фермента именно данного типа [7, 8].

Монотерапия ингибиторами 5-альфа-редуктазы

Финастерид

После нескольких доклинических исследований на животных молекула МК-906, названная позднее финастеридом, была апробирована на 350 добровольцах в течение года [9]. У здоровых мужчин препарат снизил сывороточный уровень дигидротестостерона на 62%, не повлияв при этом на уровень тестостерона. Внутрипростатическое содержание дигидротестостерона уменьшилось на 93% у мужчин, которым предстояли операции на предстательной железе. В дозе 5 мг финастерид снизил выраженность симптомов по Международной шкале оценки симптомов заболеваний предстательной железы (International Prostate Symptom Score – IPSS) на 2,7 балла, увеличил максимальную объемную скорость мочеиспускания на 0,8 мл/с, уменьшил объем простаты на 19% [9]. В течение четырехлетней открытой фазы 186 пациентов продолжили прием препарата, максимальное снижение объема простаты составило 24% от исходного [10].

В другом исследовании 3040 пациентов с ДГПЖ получали финастерид в дозе 5 мг или плацебо в течение четырех лет. Показательно, что даже у пациентов с исходным сравнительно небольшим объемом простаты (30 см³) размеры простаты в группе финастерида уменьши-

лись на 18%, а в группе плацебо увеличились на 14% [11]. Основным преимуществом длительной терапии финастеридом стало снижение риска острой задержки мочеиспускания на 57% и риска оперативного лечения на 55%.

Было показано, что эффект терапии финастеридом наступает позже, чем эффект терапии альфа-адреноблокаторами (альфа-АБ).

В метаанализе шести клинических исследований был сделан вывод о том, что ключевым предиктором эффективности лечения является исходный объем предстательной железы. Финастерид был наиболее эффективен у пациентов с объемом предстательной железы более 40 см³ [12].

Дутастерид

Основным отличием дутастерида от финастерида является способность ингибировать оба подтипа 5-АР [13]. Следует отметить, что исследования дутастерида проводились в то время, когда уже стало известно о преимущественной эффективности 5-АРИ у пациентов с большим объемом предстательной железы. В этой связи лучшие по сравнению с финастеридом результаты применения не свидетельствуют о его большей эффективности [14]. Более того, продолжают накапливаться разрозненные факты, подтверждающие избыточность блокады 5-АР 1-го типа в предстательной железе и других органах и системах (печени, головном мозге, костях) [5, 6].

4325 мужчин с ДГПЖ получали 0,5 мг дутастерида или плацебо в течение более чем двух лет. За это время сывороточный уровень дигидротестостерона снизился на 92%, размер простаты – на 25%, сумма баллов по шкале IPSS – на 4,5, скорость мочеиспускания возросла на 2,2 мл/с, риск развития задержки мочеиспускания уменьшился на 57%, а риск проведения оперативного вмешательства – на 48% [15]. В исследовании включались пациенты с объемом простаты более 30 см³, поэтому для дутастерида были получены данные о более быстром начале действия

у пациентов с исходно большим объемом простаты, что также послужило фундаментом для ошибочного вывода о большей эффективности дутастерида по сравнению с финастеридом [16].

Единственным прямым сравнительным исследованием эффективности обоих 5-АРИ стало исследование EPICS. 1630 пациентов с объемом простаты ≥ 30 см³ в течение года ежедневно получали дутастерид 0,5 мг или финастерид 5 мг. Достоверных различий в отношении объективных показателей (уменьшения объема простаты, снижения выраженности симптомов, частоты нежелательных явлений – НЯ) получено не было [16].

Нежелательные эффекты

Среди самых распространенных НЯ, которые возникали на фоне приема 5-АРИ и отмечались в различных клинических исследованиях, – эректильная дисфункция, снижение либидо, расстройства эякуляции и гинекомастия [17]. В большинстве исследований и метаанализов не было выявлено различий в частоте возникновения данных НЯ в случае с финастеридом и дутастеридом. Однако в ретроспективном анализе S. Kaplan и соавт. было показано, что финастерид в меньшей степени по сравнению с дутастеридом оказывает влияние на половую активность. Так, у 378 мужчин, принимавших 5-АРИ в течение пяти лет, частота эректильной дисфункции, нарушения эякуляции, нарушения либидо, послуживших причиной прекращения лечения, на фоне приема финастерида составила 2,1, 1,8 и 1,4% соответственно, а на фоне приема дутастерида – 5,1, 2,4 и 2,7% соответственно. Кроме того, как показал опрос пациентов, при применении дутастерида гинекомастия встречалась почти в три раза чаще (3,5 против 1,2%) [18].

Исследование EPICS, в котором сравнивались результаты терапии финастеридом и дутастеридом, не выявило столь серьезных отличий [16]. Эректильная дисфункция ре-

Урология

гистрировалась в 9 и 8% случаев соответственно, снижение либидо – в 6 и 5% случаев соответственно, расстройства эякуляции и гинекомастия – по 2 и 1% случаев в обеих группах лечения. НЯ, связанные с приемом 5-АРИ, были отмечены в целом у 3% пациентов, принимавших препараты в течение двух лет. Исследование PLESS показало, что пик НЯ в сексуальной сфере приходится на первый год приема финастерида [19]. Сходные тенденции были выявлены и для дутастерида. Несмотря на легкую степень тяжести НЯ в большинстве случаев, все авторы указывают на необходимость обсуждения с пациентом риска нарушений эректильной функции. Это привело к так называемому эффекту ноцебо – пациенты, начинающие прием препарата, и врачи, назначающие препарат, отмечают побочные эффекты, которые они ожидают. При использовании финастерида этого феномена отмечено не было, однако широкое клиническое применение дутастерида уже сопровождалось повышенной частотой выявления нарушений эректильной функции. Сексуальные нарушения могут тегоретически объясняться тем, что дутастерид подавляет оба подтипа 5-АР (это было отмечено в анализе S. Kaplan [18]), однако и эффект ноцебо также может иметь значение. Среди возможных мер профилактики развития сексуальных НЯ на фоне приема 5-АРИ у пациентов, которые заинтересованы в сохранении половой жизни, большинство авторов выделяют следующие [20]:

- 1) тщательно оценивать сексуальный статус до терапии;
- 2) определять уровень тестостерона;
- 3) у гипогонадных пациентов первые месяцы терапии 5-АРИ сочетать с заместительной терапией тестостероном;
- 4) нормогонадным пациентам в течение первых месяцев терапии 5-АРИ рекомендовать принимать ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) по потребности.

Вследствие хорошей переносимости и безопасности 5-АРИ расцени-

ваются как наиболее подходящий и безопасный класс препаратов, который можно назначать пожилым пациентам и больным с ограниченными возможностями в соответствии с классификацией FORTA (Fit FOr The Age). 5-АРИ не оказывают негативного влияния на плотность костной ткани, не влияют на сосудистый тонус, не повышают риск переломов костных тканей, поэтому безопасны у пожилых пациентов [21].

Другие показания к назначению

Одни из показаний к применению 5-АРИ – гематурия и гематоспермия, обусловленные ДГПЖ, однако на сегодняшний день данные литературы недостаточны [22, 23]. Кратковременное предоперационное использование (полтора-два месяца) 5-АРИ перед трансуретральной резекцией простаты широко описано в литературе, ранее нами опубликованы собственные исследования [24]. Как правило, 5-АРИ перед операцией назначаются пациентам с большим (более 80 см³) объемом простаты. Нельзя не отметить, что для открытой аденомэктомии или энуклеации простаты с помощью различных видов энергии предоперационная терапия 5-АРИ не несет вышеуказанных преимуществ. С одной стороны, на фоне применения 5-АРИ повышена вероятность развития фиброза предстательной железы, что будет затруднять выделение тканей, с другой, энуклеация простаты не сопровождается большой кровопотерей. По этим причинам 5-АРИ в подобных случаях рутинно не назначаются [25]. Среди показаний для использования 5-АРИ также описаны профилактика дальнейшего роста простаты (риск суправезикальной ретенции за счет сдавления устьев мочеточников на фоне цистостомического дренажа) на фоне заместительной гормональной терапии, после стентирования простаты и паллиативных малоинвазивных методов лечения для профилактики роста простаты (при объеме простаты после лечения более 40 см³) [26].

Согласно результатам проведенных исследований, в настоящее время недостаточно доказательств для использования 5-АРИ для профилактики ДГПЖ и рака простаты [27].

Влияние ингибиторов 5-альфа-редуктазы на риск развития рака простаты и уровень простатического специфического антигена

Благодаря влиянию на уровень простатического специфического антигена (ПСА) 5-АРИ могут затруднять скрининг РПЖ, поскольку факт приема 5-АРИ нередко не учитывается. При регулярном применении финастерида рекомендуется умножать показатель ПСА в два раза, а после семи лет терапии – в 2,5 раза.

Крупные исследования роли 5-АРИ в профилактике развития РПЖ (PCPT, REDUCE) показали, что длительная терапия 5-АРИ приводит к уменьшению частоты развития высокодифференцированного РПЖ. Например, рак простаты (5–6 баллов по шкале Глисона) был выявлен у 457 из 4368 пациентов, семь лет принимавших финастерид, и 776 из 4692 пациентов группы плацебо. Общее количество случаев РПЖ было также значительно меньше в группе финастерида (803 против 1147) [28, 29]. Небольшой рост случаев выявления РПЖ (8–10 баллов по шкале Глисона) – 90 пациентов в группе 5-АРИ против 53 пациентов в группе плацебо – стал основным препятствием для широкого использования 5-АРИ с целью профилактики РПЖ. Согласно самому распространенному объяснению полученных результатов, выполнение биопсии простаты в группе 5-АРИ у пациентов с меньшими размерами предстательной железы (за счет профилактического приема 5-АРИ) с большей вероятностью приводило к выявлению РПЖ, несмотря на то что у пациентов в группе плацебо объем простаты в среднем был больше. Однако эта гипотеза не объясняет, почему частота обнаружения высокодиф-

ференцированного РПЖ в группе 5-АРИ ниже, чем в группе плацебо. Вторая версия – в исследовании (REDUCE) менялся состав основной и контрольных групп. Так, из контрольной группы выбыло в два раза больше пациентов, чем из основной. Подобная неоднородность групп привела к тому, что к концу исследования в группе 5-АРИ чаще выявлялся низкодифференцированный РПЖ. Результаты исследований были перепроверены FDA, которое нашло оба довода несостоятельными и признало соотношение «польза – риск» недостаточным для использования 5-АРИ по данному показанию. С учетом выявленных фактов была изучена возможность применения 5-АРИ для профилактики высокодифференцированного РПЖ (REDEEM) [30]. С момента проведения перечисленных исследований прошло уже несколько лет, и к настоящему времени опубликованы ретроспективные (post hoc) анализы исходов выявленных РПЖ у пациентов на фоне терапии 5-АРИ. Было показано отсутствие влияния терапии 5-АРИ на пятилетние сроки выживаемости [31]. Сегодня рекомендуется следить за уровнем ПСА у пациентов, постоянно принимающих 5-АРИ, и в случае неоднократного повышения ПСА от наименьшего значения (за весь период терапии 5-АРИ) проводить биопсию простаты для исключения РПЖ [8].

Комбинированная терапия с использованием ингибиторов 5-альфа-редуктазы

...и альфа-адреноблокаторов

Благодаря быстрому началу действия, низкой цене, незначительно выраженным побочным эффектам альфа-АБ признаны препаратами первой линии для клинически значимых расстройств мочеиспускания (более 8 баллов по IPSS) у мужчин с ДГПЖ [7, 8]. Альфа-АБ начали использоваться с начала 1990-х гг. и произвели настоящую революцию в лечении СНМП вследствие ДГПЖ, значимо уменьшив количество оперативных вмешательств по поводу ДГПЖ.

Спустя семь – десять лет широко использования альфа-АБ урологи все чаще стали сталкиваться с двумя феноменами. Во-первых, пациенты с осложнениями заболевания (камнями мочевого пузыря, уретерогидронефрозом и т.д.) стали позже обращаться к врачам, так как качество жизни на фоне регулярного приема альфа-АБ было вполне удовлетворительным. Во-вторых, пациенты старческого возраста (от 80 лет) с большими (более 80 см³) размерами узлов гиперплазии, длительное время принимавшие альфа-АБ, чувствовали себя удовлетворительно. Оперативное лечение обеих категорий пациентов, с одной стороны, было небезопасным и сопровождалось развитием осложнений, а с другой, приводило к длительным госпитализациям, что не осталось без внимания страховых компаний и организаторов здравоохранения.

Одновременно с вышеописанными событиями FDA одобрило финастерид для практического использования. С учетом различных точек приложения финастерида и альфа-АБ, а также отсроченного терапевтического эффекта финастерида практически сразу началось изучение возможностей и преимуществ комбинированной терапии [32]. Высокая стоимость комбинированного лечения не стала камнем преткновения благодаря появлению качественных дженериков. Интересно, что в первых исследованиях по эффективности монотерапии альфа-АБ и 5-АРИ в сравнении с плацебо основными критериями были снижение выраженности симптоматики, определяемое по сумме баллов той или иной шкалы, улучшение качества жизни и различных уродинамических параметров (максимальной скорости потока мочи, давления детрузора). В дальнейших исследованиях в качестве основных критериев уже было выбрано уменьшение частоты хирургического лечения и развития острой задержки мочеиспускания, а также показатели объема простаты.

Таким образом, комбинированная терапия альфа-АБ и 5-АРИ широко

используется уже более 15 лет, а в последние годы стала рассматриваться в качестве первой линии терапии у пациентов с клинически значимыми СНМП вследствие ДГПЖ, объемом предстательной железы более 40 см³ и уровнем ПСА выше 1,5 нг/мл [15].

Первые исследования (VA-COOP, ALFIN, PREDICT) не показали лучшей кумулятивной эффективности комбинации альфа-АБ и 5-АРИ по сравнению как с монотерапией альфа-АБ в отношении симптоматического улучшения (снижения баллов по шкале симптомов, возрастания максимальной скорости потока мочи), так и с монотерапией 5-АРИ в отношении снижения рисков прогрессирования заболевания (уменьшения объемов простаты, частоты задержки мочеиспускания и хирургического лечения). Логично предположить, что причина полученных результатов – небольшая длительность (менее года) указанных исследований [33].

В дальнейшем явные преимущества комбинированной терапии показали два наиболее крупных рандомизированных клинических исследования по комбинированной терапии длительностью от четырех до шести лет (MTOPS, COMBAT) и относительно недавнее исследование (CONDUCT), в котором сравнивалась эффективность раннего начала комбинированной терапии и ее отсроченного назначения в случае прогрессирования заболевания [34]. Был сделан вывод о том, что все преимущества комбинированной терапии можно оценить только при ее продолжительности более года. Различия в среднем объеме простаты в первых двух исследованиях (MTOPS – 36 см³, COMBAT – 55 см³) объясняют разницу в количественных показателях обоих исследований и делают невозможным их прямое сравнение.

С учетом результатов исследований было введено понятие о критериях прогрессирования заболевания. Среди них – уровень симптоматики заболевания (IPSS более 8 баллов), уровень ПСА выше 1,5 нг/мл, объем простаты более 40 см³, скорость

уролология

потока мочи ниже 10,4 мл/с и возраст пациента старше 50 лет. При выявлении всех пяти критериев врач-уролог должен проинформировать пациента о повышенном риске развития осложнений [7, 8]. Многочисленные ретроспективные исследования когорт пациентов, которые входили в оба исследования, показали, что исходный объем простаты является наиболее важным критерием, влияющим на риск развития острой задержки мочеиспускания и частоты хирургического лечения [12, 14, 33, 34]. У пациентов с объемом простаты менее 42 см³ преимущества комбинированной терапии над монотерапией альфа-АБ в отношении уменьшения симптоматики по шкале IPSS становятся заметными к 21-му месяцу, у пациентов со средним объемом простаты (42–58 см³) – к шестому месяцу, а с большим (более 58 см³) – к третьему месяцу терапии [34].

В исследовании CONDUCT впервые оценивалась эффективность фиксированной комбинации альфа-АБ и 5-АРИ. Всего в исследовании приняли участие 742 мужчины с суммой баллов по IPSS от 8 до 19 и объемом простаты более 30 см³ [34]. Основная группа с самого начала исследования получала фиксированную комбинацию альфа-АБ и 5-АРИ. Пациенты группы контроля на начальном этапе находились под динамическим наблюдением и получили рекомендации по изменению образа жизни. В дальнейшем, если выраженность симптомов не менялась или ухудшалась, пациентам назначался тамсулозин. За два года исследования в контрольной группе 61% пациентов был переведен на тамсулозин, значит, итоговое сравнение проводилось не с группой монотерапии альфа-АБ, а с группой, которая на 39% состояла из пациентов, соблюдавших рекомендации по изменению образа жизни. Начиная с первого месяца исследования были выявлены статистически достоверные отличия между двумя группами. Это неудивительно, поскольку уже в первых исследованиях, проведенных в 1990-х годах в Японии, было показано, что тамсулозин характери-

зуется быстрым началом действия. Исследование выявило снижение относительного риска прогрессии заболевания на 43% на фоне приема фиксированной комбинации альфа-АБ и 5-АРИ по сравнению с динамическим наблюдением и последующим переводом пациента на монотерапию альфа-АБ.

НЯ в половой сфере обнаруживались в основной группе значительно чаще, чем в группе сравнения, но частота их не возрастала, а носила кумулятивный характер. В исследовании СОМВАТ серьезные НЯ наблюдались менее чем в 1% случаев в каждой группе. Спустя четыре года только 6% больных в группе комбинированной терапии и 4% в группе монотерапии альфа-АБ прекратили принимать препарат вследствие возникновения НЯ в сексуальной сфере [15].

Согласно последним метаанализам, частота эякуляторных расстройств при использовании альфа-АБ в три раза выше, чем на фоне приема 5-АРИ, а проблемы с эрекцией могут оставаться и после отмены 5-АРИ [33]. При комбинации альфа-АБ и 5-АРИ в одном препарате можно ожидать более выраженных нарушений в сексуальной сфере за счет сочетания НЯ, присущих препаратам по отдельности, что затрудняет дифференциальную диагностику [35]. Сложность истинной оценки данной проблемы состоит еще и в том, что в зависимости от сопутствующих заболеваний и возраста у пациентов с СНМП вследствие ДГПЖ возрастает вероятность развития сексуальных нарушений – отношение рисков варьируется от 1,39 до 2,67. В связи с чем в последние годы для правильной оценки вида сексуальных нарушений на фоне комбинированной терапии, а особенно при использовании фиксированной комбинации, рекомендуется разделять пациентов исходя из того или иного нарушения домена сексуальной функции [35]. Это легче сделать в случае раздельного приема альфа-АБ и 5-АРИ, когда есть возможность по очереди отменить препараты и проследить динамику в изменении того или иного компонента сек-

суальной жизни. Таким образом, при назначении комбинированной терапии альфа-АБ и 5-АРИ врачу необходимо обсудить с пациентом возможность развития НЯ в сексуальной сфере и в случае сомнений у пациента провести оценку его половой функции и назначить два отдельных препарата, а не фиксированную комбинацию.

...и ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа

Несмотря на эффективность 5-АРИ при увеличении простаты, вторичном по отношению к ДГПЖ, их широкое использование, особенно у пациентов, ведущих половую жизнь, в значительной мере ограничено [36]. Пациенты должны быть проинформированы о возможности возникновения эректильной дисфункции на фоне терапии 5-АРИ. Поэтому на начальном этапе целесообразно комбинировать 5-АРИ с препаратами выбора при эректильной дисфункции – ингибиторами ФДЭ-5 по потребности [35]. Использование двух классов препаратов оправдано у пациентов, которые опасаются возникновения НЯ в сексуальной сфере [8]. Тадалафил в дозировке 5 мг получил одобрение FDA и Европейского агентства лекарственных средств и благодаря успешным результатам клинических исследований был включен в качестве монотерапии в рекомендации Европейской ассоциации урологов по ведению пациентов с расстройствами мочеиспускания [8]. В этой связи комбинированное использование финастерид 5 мг и тадалафила 5 мг представляется альтернативой стандартной комбинированной терапии.

В крупном клиническом исследовании по ежедневному приему финастерид 5 мг и тадалафила 5 мг приняли участие 695 пациентов с показателем IPSS более 13 баллов и объемом простаты более 30 см³ [36]. В течение 26 недель пациенты получали комбинацию «плацебо + финастерид 5 мг» или «тадалафил 5 мг + финастерид 5 мг». В группе «плацебо + финастерид» сумма баллов по IPSS

снизилась на 4,5 балла, в группе комбинированного лечения – на 5,5 балла. Показатель МИЭФ не менялся в группе «плацебо + финастерид», что свидетельствует о безопасности препарата в отношении сексуальной сферы. В группе «тадалафил + финастерид» было выявлено значимое улучшение показателя МИЭФ. Исследователи пришли к выводу о том, что данная комбинация показана сексуально активным пациентам при наличии критериев прогрессирования заболевания.

Хотя бы одно НЯ отмечалось у 31% пациентов в группе «тадалафил + финастерид» и у 27% в группе «финастерид + плацебо», подавляющее большинство НЯ были либо легкой, либо средней степени тяжести. Небезынтересно, что частота отмены препаратов была выше в группе «финастерид + плацебо» (2,3 против 1,4%), но разница не достигла статистической достоверности.

Следует подчеркнуть, что комбинация 5-АРИ с ингибитором ФДЭ-5 имеет преимущество у мужчин с эректильной дисфункцией и ДГПЖ. Недостатком комбинации является ее цена. Кроме того, такую комбинацию нельзя рекомендовать в качестве стартовой терапии пациентам с выраженными расстройствами мочеиспускания, поскольку в таких случаях показаны альфа-АБ. Возможно, первичная комбинированная терапия (альфа-АБ + 5-АРИ) на протяжении шести – восьми месяцев может быть в последующем заменена на комбинацию «5-АРИ + ингибитор ФДЭ-5», либо к ней можно добавить любой препарат из группы ингибиторов ФДЭ-5 по потребности.

...и препаратов тестостерона

Общеизвестно, что ДГПЖ является андрогензависимым заболеванием, в основе которого лежит нарушение обмена тестостерона, а в особенности его метаболита дигидротестостерона, необходимого для нормального развития простаты. Как правило, у мужчин с нормальным уровнем тестостерона простата имеет небольшие размеры. По

результатам популяционных исследований, пониженный уровень тестостерона ассоциируется с возрастом. Распространенность ДГПЖ также увеличивается с возрастом, однако ошибочно считать, что эти состояния сопутствуют друг другу. Так, у пациентов с ДГПЖ может отмечаться нормальный уровень тестостерона и дигидротестостерона, и наоборот, у пациентов с возрастным андрогенным дефицитом может быть нормальный объем простаты. Популярная в последние годы заместительная терапия тестостероном у мужчин с возрастным андрогенным дефицитом приводит к росту простаты в размерах и увеличению уровня сывороточного ПСА. Для профилактики роста и прогрессирования ДГПЖ у мужчин, находящихся на заместительной терапии тестостероном, также используются 5-АРИ. Традиционно СНМП вследствие ДГПЖ считаются противопоказанием к заместительной терапии тестостероном, поэтому отсутствуют качественные исследования, посвященные изучению эффективности «простатопротективной» терапии 5-АРИ на фоне терапии тестостероном [37].

В 2004 г. J.K. Amory и соавт. определили влияние комбинации тестостерона и финастерида на плотность костной ткани, а заодно оценили безопасность такой терапии для предстательной железы [38]. В исследование были включены 70 мужчин в возрасте от 65 лет и старше с уровнем тестостерона менее 12,1 нмоль/л, которые были рандомизированы на получение одного из вариантов лечения в течение 36 месяцев. Одна группа получала инъекции тестостерона (200 мг раз в две недели) и плацебо перорально, вторая группа пациентов – инъекции тестостерона (200 мг раз в две недели) и 5 мг финастерида перорально, третья группа – инъекции плацебо и плацебо перорально. В течение всего времени исследования отслеживались общий уровень тестостерона, дигидротестостерона, ПСА и объем простаты. Спустя 36 месяцев уровень ПСА в группе заместительной терапии тестостероном вырос на 40%, в группе

заместительной терапии тестостероном и финастерида – только на 10%, что может объясняться естественным прогрессированием заболевания. Аналогичная тенденция отмечена и для объема простаты. Уровень тестостерона вернулся к нормальным показателям в обеих группах. Авторы сделали вывод о целесообразности комбинации 5-АРИ с заместительной терапией тестостероном у мужчин, которые имеют для нее показания. Использование 5-АРИ позволяет снизить риск увеличения объема простаты, роста ПСА и прогрессии СНМП вследствие ДГПЖ. Однако, несмотря на то что результаты исследования были получены более десяти лет назад, такая комбинация до сих пор не может быть официально рекомендована, хотя она применяется на практике.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов по лечению гипогонадизма (2016), сильно выраженные СНМП вследствие ДГПЖ остаются противопоказанием для заместительной терапии тестостероном. Вопрос о сравнительной эффективности финастерида и дутастерида в комбинации с тестостероном, как и множество других вопросов, остается открытым и требует проведения дополнительных исследований, которые станут возможными после того, как эксперты разрешат проводить заместительную терапию тестостероном при СНМП, обусловленных ДГПЖ.

Заключение

У мужчин с СНМП вследствие ДГПЖ постоянная терапия 5-АРИ уменьшает объем простаты на 25%, увеличивает максимальную скорость мочеиспускания на 1–3 мл/с, снижает показатель IPSS на два – пять баллов. Однако данная терапия оправдана только у пациентов с объемом простаты более 30–40 см³. Чем больше объем простаты, тем выраженнее эффект от приема 5-АРИ. В целом для получения клинически значимого эффекта длительность приема 5-АРИ должна составлять не менее года. Несмотря на большое

урология

количество публикаций об одинаковой клинической эффективности и безопасности финастерида и дутастерида, некоторые статьи свидетельствуют о нецелесообразности дополнительной блокады 5-АР 1-го типа, особенно вне предстательной железы. Несмотря на отсутствие результатов клинических исследований, врачи и пациенты должны быть информированы о потенциальной возможности нарушения обмена веществ в печени на фоне ингибирования 5-АР 1-го типа.

5-АРИ безопасны для приема в пожилом и старческом возрасте. Потенциальные значимые с клинической точки зрения НЯ связаны с нарушениями эрекции, эякуляции и потерей либидо. Фиксированная комбинация аль-

фа-АБ и 5-АРИ – самая небезопасная ввиду суммирования частоты НЯ, присущих обоим классам препаратов. В реальной клинической практике пациентам, которым важно сохранить половую функцию, можно рекомендовать комбинацию 5-АРИ с ингибиторами ФДЭ-5 по потребности или на постоянной основе.

Согласно результатам клинических исследований, постоянный прием 5-АРИ приводит к снижению частоты возникновения рака простаты на 25%. В то же время у отдельных пациентов возрастает риск обнаружения низкодифференцированного рака простаты, что в целом делает нецелесообразным популяционный прием 5-АРИ для химиопрофилактики рака простаты. Применение 5-АРИ

способствует уменьшению уровня ПСА, поэтому постоянный прием 5-АРИ должен сопровождаться мониторингом ПСА и при двукратно задокументированном росте ПСА от наименьшего за время терапии проводят биопсию простаты.

Комбинация 5-АРИ с альфа-АБ характеризуется быстрым началом действия и более эффективна по сравнению с любой монотерапией СНМП вследствие ДГПЖ. После восьми месяцев комбинированной терапии 5-АРИ и альфа-АБ относительное снижение риска оперативного лечения достигает 66%. При наличии критериев прогрессирования заболевания комбинированная терапия является методом выбора, но необходимо понимать, что она оправдана при постоянном применении.

Литература

1. Azzouni F, Godoy A, Li Y, Mohler J. The 5 alpha-reductase isozyme family: a review of basic biology and their role in human diseases // *Adv. Urol.* 2012. Vol. 2012. ID 530121.
2. Marks L.S. 5-alpha-reductase: history and clinical importance // *Rev. Urol.* 2004. № 6. Suppl. 9. P. S11–21.
3. Habib F.K., Ross M., Bayne C.W. et al. The localisation and expression of 5 alpha-reductase types I and II mRNAs in human hyperplastic prostate and in prostate primary cultures // *J. Endocrinol.* 1998. Vol. 156. № 3. P. 509–517.
4. Thomas L.N., Douglas R.C., Lazier C.B. et al. Type 1 and type 2 5-alpha reductase expression in the development and progression of prostate cancer // *Eur. Urol.* 2008. Vol. 53. № 2. P. 244–252.
5. Upreti R., Hughes K.A., Livingstone D.W. et al. 5alpha-reductase type 1 modulates insulin sensitivity in men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 99. № 8. P. E1397–E1406.
6. Hazlehurst J.M., Oprescu A.I., Nikolaou N. et al. Dual-5alpha-reductase inhibition promotes hepatic lipid accumulation in man // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. Vol. 101. № 1. P. 103–113.
7. McVary K.T., Roehrborn C.G., Avins A.L. et al. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia // *J. Urol.* 2011. Vol. 185. № 5. P. 1793–1803.
8. Oelke M., Bachmann A., Descalzeaud A. et al. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction // *Eur. Urol.* 2013. Vol. 64. № 1. P. 118–140.
9. Tacklind J., Fink H.A., Macdonald R. et al. Finasteride for benign prostatic hyperplasia // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. Vol. 10. CD006015.
10. Hudson P.B., Boake R., Trachtenberg J. et al. Efficacy of finasteride is maintained in patients with benign prostatic hyperplasia treated for 5 years. The North American Finasteride Study Group // *Urology.* 1999. Vol. 53. № 4. P. 690–695.
11. McConnell J.D., Bruskewitz R., Walsh P. et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group // *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 338. № 9. P. 557–563.
12. Boyle P., Gould A.L., Roehrborn C.G. Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: metaanalysis of randomized clinical trials // *Urology.* 1996. Vol. 48. № 3. P. 398–405.
13. Roehrborn C.G., Marks L.S., Fenter T. et al. Efficacy and safety of dutasteride in the four-year treatment of men with benign prostatic hyperplasia // *Urology.* 2004. Vol. 63. № 4. P. 709–715.
14. Roehrborn C.G., Siami P., Barkin J. et al. The influence of baseline parameters on changes in international prostate symptom score with dutasteride, tamsulosin, and combination therapy among men with symptomatic benign prostatic hyperplasia and an enlarged prostate: 2-year data from the CombAT study // *Eur. Urol.* 2009. Vol. 55. № 2. P. 461–471.
15. Roehrborn C.G., Siami P., Barkin J. et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study // *Eur. Urol.* 2010. Vol. 57. № 1. P. 123–131.
16. Nickel J.C., Gilling P., Tammela T.L. et al. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS) // *BJU Int.* 2011. Vol. 108. № 3. P. 388–394.
17. Traish A.M., Hassani J., Guay A.T. et al. Adverse side effects of 5alpha-reductase inhibitors therapy: persistent diminished libido and erectile dysfunction and depression in a subset of patients // *J. Sex. Med.* 2011. Vol. 8. № 3. P. 872–884.
18. Kaplan S.A., Chung D.E., Lee R.K. et al. A 5-year retrospective analysis of 5alpha-reductase inhibitors in men with benign prostatic hyperplasia: finasteride has comparable urinary symptom efficacy and prostate volume reduction, but less sexual side

УРОЛОГ ЗНАЕТ, О ЧЕМ МОЛЧАТ МУЖЧИНЫ

10 ЛЕТ

ЗАБОТИМСЯ О МУЖСКОМ ЗДОРОВЬЕ¹



РУ ЛС-001633

РУ ЛС-000133

ВЕРНЫЙ КУРС
НА МУЖСКОЕ ЗДОРОВЬЕ^{2,3}

SANOFI

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ФОКУСИН®

Регистрационный номер: ЛС-001633. Торговое название препарата: Фокусин®. Международное непатентованное название: тамсулозин. Лекарственная форма: капсулы с модифицированным высвобождением. Активное вещество: тамсулозина гидрохлорид 0,4 мг. Показания: лечение функциональных расстройств при доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата; ортостатическая гипотензия (в т.ч. в анамнезе); выраженная печеночная недостаточность; возраст до 18 лет. С осторожностью: хроническая почечная недостаточность (со снижением клиренса креатинина ниже 10 мл/мин); артериальная гипотензия (в т.ч. ортостатическая); запланированная операция по поводу катаракты; при совместном использовании с мощными или умеренно активными ингибиторами изофермента CYP3A4. Побочные действия: см. полную инструкцию по применению. Указаны часто и нечасто встречающиеся: головокружение, головная боль, сердцебиение, ортостатическая гипотензия, ринит, кожная сыпь, зуд, крапивница, астенический синдром. 09.08.2017.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПЕНЕСТЕР®

Регистрационный номер: ЛС-000133. Торговое название препарата: Пенестер®. Международное непатентованное название: финастерид. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Активное вещество: финастерид 5 мг. Показания: лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) и профилактика урологических осложнений с целью снижения риска острой задержки мочи, снижения риска необходимости проведения хирургических вмешательств, в том числе трансуретральной резекции простаты и простатэктомии. Лечение с целью уменьшения размеров увеличенной предстательной железы, улучшения мочеиспускания и уменьшения выраженности симптомов, связанных с ДГПЖ. В сочетании с доксазозином для снижения риска прогрессирования симптомов, связанных с ДГПЖ. Противопоказания: повышенная чувствительность к финастериду и/или другим компонентам препарата; возраст до 18 лет; беременность и применение препарата у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом; наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или нарушение всасывания глюкозы/галактозы. С осторожностью: пациентам с большим объемом остаточной мочи и/или существенно сниженной скоростью мочеиспускания; пациентам с печеночной недостаточностью; лицам пожилого возраста. Побочные действия: см. полную инструкцию по применению. Указаны часто и нечасто встречающиеся: снижение либидо, кожная сыпь, нарушение сексуальной функции, нарушение эякуляции, уменьшение объема эякулята, увеличение грудных желез, болезненность в области грудных желез. 09.08.2017.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением необходимо ознакомиться с полной версией инструкции по медицинскому применению

1. Регистрационное удостоверение препарата Фокусин®: ЛС-001633 http://grfs.rosminzdrav.ru/Grfs_View_v2.aspx?routingGuid=73a9d4ae-d580-472c-82cd-e4d5f4a958ee&t= (дата последнего обращения 30.03.2017).
2. Инструкция по применению лекарственного препарата Фокусин® для медицинского применения от 09.08.2017.
3. Инструкция по применению лекарственного препарата Пенестер® для медицинского применения от 09.08.2017.

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция). 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22, тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru

- effects and breast complications than dutasteride // *Int. J. Clin. Pract.* 2012. Vol. 66. № 11. P. 1052–1055.
19. Wessells H., Roy J., Bannow J. et al. Incidence and severity of sexual adverse experiences in finasteride and placebo-treated men with benign prostatic hyperplasia // *Urology*. 2003. Vol. 61. № 3. P. 579–584.
 20. La Torre A., Giupponi G., Duffy D. et al. Sexual dysfunction related to drugs: a critical review. Part V: α -blocker and 5-ARI drugs // *Pharmacopsychiatry*. 2016. Vol. 49. № 1. P. 3–13.
 21. Oelke M., Becher K., Castro-Diaz D. et al. Appropriateness of oral drugs for long-term treatment of lower urinary tract symptoms in older persons: results of a systematic literature review and international consensus validation process (LUTS-FORTA 2014) // *Age Ageing*. 2015. Vol. 44. № 5. P. 745–755.
 22. Foley S.J., Soloman L.Z., Wedderburn A.W. et al. A prospective study of the natural history of hematuria associated with benign prostatic hyperplasia and the effect of finasteride // *J. Urol.* 2000. Vol. 163. № 2. P. 496–498.
 23. Badawy A.A., Abdelhafez A.A., Abuzeid A.M. Finasteride for treatment of refractory hemospermia: prospective placebo-controlled study // *Int. Urol. Nephrol.* 2012. Vol. 44. № 2. P. 371–375.
 24. Мартов А.Г., Ергаков Д.В. Использование дутастерида перед планируемой трансуретральной резекцией простаты больших размеров // *Урология*. 2008. № 4. С. 46–52.
 25. Мартов А.Г., Ергаков Д.В., Андронов А.С., Байков Н.А. Трансуретральная электроэнуклеация доброкачественной гиперплазии простаты // *Урология*. 2014. № 5. С. 95–101.
 26. Ергаков Д.В., Мартов А.Г. Современный взгляд на консервативную терапию симптомов нижних мочевых путей у мужчин // *Урология*. 2015. № 5. С. 97–103.
 27. Preston M.A., Wilson K.M., Markt S.C. et al. 5 α -reductase inhibitors and risk of high-grade or lethal prostate cancer // *JAMA Intern. Med.* 2014. Vol. 174. № 8. P. 1301–1307.
 28. Thompson I.M., Goodman P.J., Tangen C.M. et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. № 3. P. 215–224.
 29. Andriole G.L., Bostwick D.G., Brawley O.W. et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362. № 13. P. 1192–1202.
 30. Fleshner N.E., Lucia M.S., Egerdie B. et al. Dutasteride in localised prostate cancer management: the REDEEM randomised, double-blind, placebocontrolled trial // *Lancet*. 2012. Vol. 379. № 9821. P. 1103–1111.
 31. Unger J.M., Till C., Thompson I.M. Jr. et al. Long-term consequences of finasteride vs placebo in the prostate cancer prevention trial // *J. Natl. Cancer Inst.* 2016. Vol. 108. № 12. ID djw168.
 32. McConnell J.D., Roehrborn C.G., Bautista O.M. et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. № 25. P. 2387–2398.
 33. Füllhase C., Chapple C., Cornu J.N. et al. Systematic review of combination drug therapy for non-neurogenic male lower urinary tract symptoms // *Eur. Urol.* 2013. Vol. 64. № 2. P. 228–243.
 34. Roehrborn C.G., Oyarzabal Perez I., Roos E.P. et al. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of dutasteride and tamsulosin treatment (Duodart) compared with watchful waiting with initiation of tamsulosin therapy if symptoms do not improve, both provided with lifestyle advice, in the management of treatment-naïve men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: 2-year CONDUCT study results // *BJU Int.* 2015. Vol. 116. № 3. P. 450–459.
 35. Gacci M., Ficarra V., Sebastianelli A. et al. Impact of medical treatments for male lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia on ejaculatory function: a systematic review and meta-analysis // *J. Sex. Med.* 2014. Vol. 11. № 6. P. 1554–1566.
 36. Glina S., Roehrborn C.G., Esen A. et al. Sexual function in men with lower urinary tract symptoms and prostatic enlargement secondary to benign prostatic hyperplasia: results of a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study of tadalafil coadministered with finasteride // *J. Sex. Med.* 2015. Vol. 12. № 1. P. 129–138.
 37. Nickel J.C., Carson C.C. Testosterone supplementation in hypogonadal men on 5-ARI therapy // *Sex. Med. Rev.* 2014. Vol. 2. № 2. P. 75–78.
 38. Amory J.K., Watts N.B., Easley K.A. et al. Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. № 2. P. 503–510.

Pathogenic Therapy of Benign Volumetric Increase of the Prostate on the Background of Its Transition Zone Hyperplasia

A.G. Martov, D.V. Yergakov

City Clinical Hospital named after D.D. Pletnyov, Moscow

State Scientific Center of Russian Federation – Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan, Moscow

Contact person: Dmitry Valentinovich Yergakov, dergakov@mail.ru

The article presents new data on monotherapy of 5-alpha-reductase inhibitors and combined treatment of lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. Provided critical analysis of recent publications on conservative therapy with alpha-blockers, inhibitors of 5-alpha-reductase, possible combinations of drugs. Analyzed data on these drugs safety profiles.

Key words: lower urinary tract symptoms, alpha-blockers, 5-alpha-reductase inhibitors, combined therapy