

К.Л. Локшин

Клиника урологии Первого  
МГМУ им. И.М. Сеченова

# Комбинированная терапия больных доброкачественной гиперплазией простаты: анализ результатов 4-летнего исследования CombAT

*Крупномасштабные популяционные исследования (1, 2) последних лет убедительно доказали прогрессирующий характер доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ). В настоящее время также установлены основные факторы риска прогрессирования ДГПЖ. К ним относятся (3-6): возраст, объем простаты  $\geq 30$  см<sup>3</sup>, уровень ПСА сыворотки крови  $\geq 1,5$  нг/мл, суммарный балл симптомов по анкете IPSS  $\geq 7$  (симптомы нижних мочевых путей средней и тяжелой степени).*

**Н**аличие у пациента одного или нескольких упомянутых факторов риска значительно увеличивает вероятность прогрессирования заболевания. В связи с этим, особенную актуальность приобрела оценка эффективности медикаментозной терапии не только по влиянию на симптомы нижних мочевых путей (СНМП), но и по способности снижать риск таких последствий прогрессирования ДГПЖ, как острая задержка мочеиспускания (ОЗМ) и/или возникновение необходимости в оперативном вмешательстве.

В настоящее время установлено, что из препаратов, применяемых для терапии больных гиперплазией простаты, только ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы обладают способностью предотвращать прогрессирование заболевания (7). Опубликовано в 2003 г. исследование MTOPS (Medical Treatment of Prostatic Symptoms) со средним периодом наблюдения за больными 4,5 года показало, что монотерапия

ингибитором 5 $\alpha$ -редуктазы финастеридом снижает риск клинического прогрессирования ДГПЖ на 34% по сравнению с плацебо, а при лечении в комбинации с  $\alpha_1$ -адреноблокатором риск клинического прогрессирования заболевания уменьшается на 66% по сравнению с плацебо ( $p < 0,001$ ). Значимое снижение риска клинического прогрессирования на фоне комбинированной терапии отмечалось также и при сравнении с монотерапией финастеридом или доксазозином ( $p < 0,001$  для обоих). Результаты исследования также продемонстрировали, что комбинированная терапия и монотерапия финастеридом, но не монотерапия доксазозином значительно снижала риск ОЗМ и необходимости оперативного вмешательства по поводу ДГПЖ ( $p < 0,001$  для обоих) (7). Таким образом, было доказано, что комбинированное лечение ингибитором 5 $\alpha$ -редуктазы и  $\alpha_1$ -адреноблокатором может быть целесообразным не только с точки зрения быстрого уменьшения расстройств мочеиспускания, но и для предотвращения развития осложнений ДГПЖ. Следует, однако, отметить, что при наборе больных в исследование MTOPS не устанавливались допустимые нижние границы для объема простаты и уровня ПСА, то есть для основных показателей, связанных с риском прогрессирования ДГПЖ. В результате, средний объем простаты в исследовании составил 36,3 см<sup>3</sup>, а средний уровень ПСА – 2,4 нг/мл, т.е. очевидно, что в исследование попали как пациенты с высоким, так и с низким риском прогрессирования заболевания.

В то же время, чрезвычайно востребованным представлялся сравнительный анализ возможностей комбинированной и монотерапии в отношении отдаленных исходов заболевания (ОЗМ, необходимость оперативного лечения) именно у пациентов с высоким риском прогрессирования ДГПЖ:

- с объемом простаты не менее 30 см<sup>3</sup>;
- ПСА не менее 1,5 нг/мл;
- с умеренными и выраженными СНМП по данным IPSS (не менее 12 баллов в исследовании CombAT) (8).

Именно такая когорта пациентов была рандомизирована в крупномасштабное двойное слепое 4-летнее исследование CombAT (Combination of Avodart and Tamsulosin) с комбинацией **Аводарта** и тамсулозина. Заключительный анализ результатов данного исследования был представлен в конце 2009 г. на сайте журнала European Urology, а затем, уже в начале 2010 г., в основной, печатной версии этого издания (8).

В исследовании приняли участие 4844 пациента, страдающих доброкачественной гиперплазией простаты и имеющих высокий риск прогрессирования заболевания (см. исходные характеристики пациентов в группах в таблице 1). Больные были рандомизированы в 3 группы:

- группа комбинированной терапии (дутастерид 0,5 мг/сут. + тамсулозин 0,4 мг/сут.,  $n = 1610$ );
- группа лечения дутастеридом (0,5 мг/сут.,  $n = 1623$ );
- группа лечения тамсулозином (0,4 мг/сут.,  $n = 1611$ ).

Лечение в группах продолжалось в течение 48 месяцев (8).

Основной целью исследования стало проведение сравнительной оценки эффективности 4-летнего комбинированного лечения (дутастеридом + тамсулозином) и монотерапии каждым из препаратов в отношении рисков развития ОЗМ или оперативного лечения, а также клинического прогрессирования ДГПЖ у мужчин, имеющих повышенный риск прогрессирования заболевания.

Анализ результатов через 2 года с начала терапии убедительно показал, что комбинированная терапия дутастеридом и тамсулозином (ДУТ+ТАМ) статистически значимо снижает суммарный балл IPSS, чем любой из монорежимов (в каждом из сравнений  $p < 0,001$ ). Так, средние снижения IPSS, по сравнению с исходным значением, составили 6,2 балла для комбинированного лечения по сравнению с 4,9 и 4,3 для дутастерида и тамсулозина, соответственно. Было отмечено, что большее статистически значимое снижение балла IPSS от исходного наблюдалось для комбинированной терапии по сравнению с дутастеридом с 3-го месяца, а для комбинированной терапии по сравнению с тамсулозином – с 9-го месяца лечения. Немаловажно, что данное достоверное преимущество группы комбинированной терапии в сравнении с группой монотерапии тамсулозином в период от 24 до 48 месяцев продолжало увеличиваться (от 1,8 до 2,5 баллов), а по сравнению с монотерапией дутастеридом поддерживалось (от 1,3 до 0,96 баллов) (8).

Аналогичная тенденция через два года лечения наблюдалась и при оценке динамики изменения пиковой скорости мочеиспускания  $Q_{max}$ . Так, к 24-му месяцу в группе комбинированной терапии отмечено увеличение  $Q_{max}$  на 2,4 мл/с, что статистически значимо ( $p < 0,006$ ) превосходило таковое в группе дутастерида и группе тамсулозина, где рост  $Q_{max}$  составил соответственно 1,9 и 0,9 мл/с. Достоверное преимущество комбинированной терапии по данному показателю отмечалось с 6 месяца лечения и сохранялось до конца периода лечения, до 48 месяцев.

К 48-му месяцу скорректирован-

**Таблица 1. Исходные характеристики пациентов в группах**

	Комбинация (n = 1610)	Дутастерид (n = 1623)	Тамсулозин (n = 1611)
Средний возраст, годы	66,0	66,0	66,2
Европеоидная раса (%)	1421 (88)	1433 (88)	1405 (87)
Средний суммарный балл IPSS	16,6	16,4	16,4
Объем ПЖ, см <sup>3</sup>			
Средний общий размер	54,7	54,6	55,8
Медианный общий размер	48,9	48,4	49,6
Средний размер переходной зоны*	27,7	30,3	30,5
Средний уровень сыв. ПСА (нг/мл)	4,0	3,9	4,0
Средняя $Q_{max}$ (мл/сек.)	10,9	10,6	10,7
Средний объем остаточной мочи (мл)	68,2	67,4	67,7
Сексуально активные (%)	1176 (73)	1189 (73)	1164 (72)
Предыдущая терапия $\alpha$ -блокаторами (%)	805 (50)	820 (51)	819 (51)
Предыдущая терапия 5АРИ (%)	171 (11)	188 (12)	172 (11)
* в подгруппе 656 мужчин			

ное среднее увеличение  $Q_{max}$  по сравнению с исходным значением составило 2,4 мл/с для группы комбинированной терапии по сравнению с 2,0 мл/с ( $p = 0,05$ ) для группы дутастерида и 0,7 мл/с ( $p < 0,001$ ) для группы тамсулозина.

Как уже отмечалось ранее, основной целью исследования было провести сравнительную оценку эффективности 4-летнего комбинированного лечения дутастеридом с тамсулозином и монотерапии каждым из препаратов в отношении рисков развития ОЗМ или оперативного лечения у больных ДГПЖ с высокой возможностью прогрессирования.

Для этого, в первую очередь, в группах анализировались время до события/доля пациентов с ОЗМ или оперативным вмешательством, обусловленными ДГПЖ. Установлено, что время до первого эпизода ОЗМ или до операции по поводу ДГПЖ было статистически значимо меньше в группе комбинированной терапии по сравнению с группой тамсулозина ( $p < 0,001$ ). В то же время существенного различия между группой комбинированной терапии и группой дутастерида не отмечалось ( $p = 0,18$ ). Когда ОЗМ и хирургическое вмешательство по поводу ДГПЖ были рассмотрены отдельно, время до первого события было значительно меньше на фоне комбинированной терапии по сравнению с группой терапии тамсулозином ( $p < 0,001$ ).

Весьма существенным результа-

том явилось то, что, уже начиная с 8-го месяца, в группе тамсулозина по сравнению с группой комбинированной терапии и дутастерида отмечалась значительно более высокая частота ОЗМ и/или операций по поводу ДГПЖ. Степень этого различия со временем, вплоть до 48-го месяца терапии, увеличивалась (рисунок 1, таблица 2).

По состоянию на 48 месяц лечения комбинированная терапия снижала относительный риск развития ОЗМ или операции по поводу ДГПЖ на 65,8% по сравнению с тамсулозином и на 19,6% по сравнению с дутастеридом ( $p$  – статистически не значимо). При раздельном сравнительном анализе групп комбинированной терапии и тамсулозина в первой относительный риск ОЗМ снижался на 67,6%, а риск операции по поводу ДГПЖ уменьшался на 70,6%. При сравнении же с группой монотерапии дутастеридом, снижение относительного риска на фоне комбинированной терапии составило 18,3% для ОЗМ и 31,1% для операции по поводу ДГПЖ. Однако различие по времени до события между группами лечения было статистически не значимым ( $p = 0,37$  и  $p = 0,074$ , соответственно) (рисунок 2).

Также, в ходе анализа оценивалось влияние терапии на общее клиническое прогрессирование ДГПЖ. Данное понятие применялось не только к больным с развившейся ОЗМ, но и к пациентам с увеличением степени выражен-

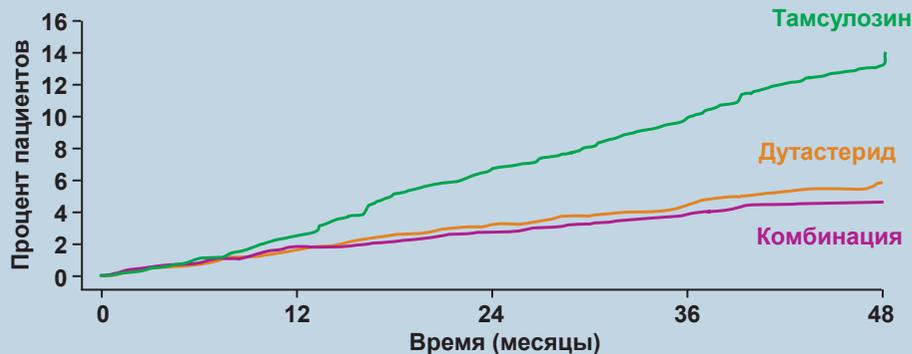


Рисунок 1. Кривые Каплана-Майера, демонстрирующие время до события/долю больных ДГПЖ с ОЗМ или оперативным вмешательством

ности симптомов по шкале IPSS на 4 и более баллов, с появившимися недержанием мочи, рецидивирующими инфекциями мочевых путей/уросепсисом или почечной недостаточностью, связанными с ДГПЖ. Время до первого эпизода клинического прогрессирования ДГПЖ значительно различалось в пользу комбинированной терапии по сравнению с тамсулозином и дутастеридом ( $p < 0,001$  для обоих сравнений) (8).

Комбинированная терапия снижала относительный риск клинического прогрессирования ДГПЖ на 44,1% по сравнению с тамсулозином и 31,2% по сравнению с дутастеридом. Прогрессирование симптомов на 4 и более баллов по шкале IPSS было самым частым проявлением клинического прогрессирования в каждой группе лечения (таблица 3). Время до первого эпизода клинического прогрессирования ДГПЖ значительно различалось в пользу комбинированной терапии по сравнению с тамсулозином и дутастеридом ( $p < 0,001$  для обоих сравнений) (8).

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с высоким риском прогрессирования ДГПЖ комбинированная терапия дутастеридом и тамсулозином имеет ряд преимуществ перед каждым из монорежимов. При этом немаловажно, что хотя в группе комбинированного лечения частота препарат-ассоциированных нежелательных явлений была выше, это не оказало существенного влияния на переносимость терапии. В конечном итоге, частота отмены терапии по причине связанных с препаратом нежелательных событий была сходной во всех группах лечения (таблица 4).

Отличий в общей частоте сердечно-сосудистых явлений во всех группах лечения не отмечалось, несмотря на то, что частота диагноза «сердечная недостаточность» была выше в группах комбинированной терапии (14 из 1610; 0,9%) и монотерапии тамсулозином (10 из 1611; 0,6%), чем в группе монотерапии дутастеридом (4 из 1623; 0,2%). Следует отметить, что частота сердечной недостаточности ( $\leq 1\%$ ) во всех

Таблица 2. Кумулятивное распределение по времени событий в группах

Группа	Событие	0-12 мес	12-24 мес	24-36 мес	36-48 мес
Комбинация	Кумулятивное число событий	29	43	58	67
	Число в риске	1610	1457	1347	1274
Дутастерид	Кумулятивное число событий	27	49	65	84
	Число в риске	1623	1484	1365	1277
Тамсулозин	Кумулятивное число событий	40	102	146	191
	Число в риске	1611	1464	1307	1176

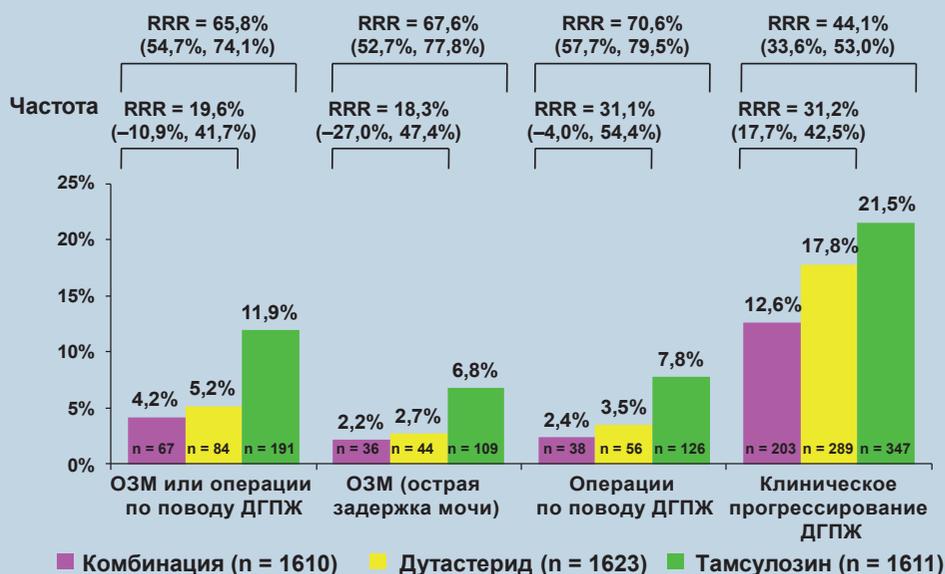


Рисунок 2. Частота и степень уменьшения относительных рисков (с 95% доверительными интервалами) возникновения ОЗМ, оперативного лечения по поводу ДГПЖ и общего клинического прогрессирования заболевания через 48 месяцев комбинированной и монотерапии

Roehrborn CG et al. Eur Urol 2010;57:123-31  
RRR - снижение относительного риска

# Аводарт® - основа эффективной комбинации



## Непрерывное улучшение симптомов

Краткая информация о препарате Аводарт. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной версией инструкции по применению. Торговое название препарата: **Аводарт®**. Международное непатентованное название: **Дутастерид**. **СОСТАВ Действующее вещество:** Дутастерид 0.5 мг **Фармакологическая группа:** двойной ингибитор 5 $\alpha$ -редуктазы. Код АТХ: G04CB02 **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ** Монотерапия и комбинированная терапия с  $\alpha$ 1-адреноблокаторами: лечение и профилактика прогрессии доброкачественной гиперплазии предстательной железы. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ** Гиперчувствительность к дутастериду, другим ингибиторам 5 $\alpha$ -редуктазы или к любому ингредиенту этого препарата. Дутастерид противопоказан женщинам и детям. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** Дутастерид можно применять в виде монотерапии, а также в комбинации с  $\alpha$ 1-адреноблокаторами. *Взрослые мужчины (включая пожилых)* одна капсула (0.5мг) один раз в сутки перорально. Коррекции доз у пациентов с нарушениями функции почек не требуется, у пациентов с нарушениями функции печени необходимо соблюдать осторожность. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** Импотенция, снижение либидо, нарушение эякуляции, гинекомастия. При подозрении на передозировку достаточно проводить симптоматическое и поддерживающее лечение. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ** В присутствии ингибиторов CYP3A4 концентрации дутастерида в крови могут возрастать. Дутастерид не вытесняет варфарин, диазепам и фенитоин из их связи с белками плазмы, а эти препараты, в свою очередь, не вытесняют дутастерид. При применении дутастерида одновременно с гиполлипидемическими препаратами, ингибиторами АПФ, бета-адреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов, кортикостероидами, диуретиками, нестероидными противовоспалительными препаратами, ингибиторами фосфодиэстеразы типа V и хинолоновыми антибиотиками, тамсулозином, теразозином, варфарином, дигоксином и колестирамином каких-либо значимых лекарственных взаимодействий не отмечается. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ** При интерпретации уровня простат-специфического антигена (ПСА) у пациента, получающего Аводарт® в течение 6 месяцев и более, полученный уровень ПСА необходимо умножать на два, и только затем сравнивать его с нормальным уровнем без терапии дутастеридом. При проведении двух клинических исследований продолжительностью 4 года частота встречаемости сердечной недостаточности у пациентов, получавших лечение дутастеридом и  $\alpha$ -адреноблокатором, в основном, тамсулозином, была выше, чем у пациентов, не принимавших такую комбинацию. В обоих исследованиях частота встречаемости сердечной недостаточности была низкой ( $\leq 1\%$ ). Причинно-следственной связи между лечением дутастеридом в виде монотерапии или в комбинации с  $\alpha$ -адреноблокатором и развитием сердечной недостаточности не установлено. **ФОРМА ВЫПУСКА** По 10 капсул в ПВХ/ПВДХ/АI блистеры. По 3 или 9 блистеров вместе с инструкцией по применению, отпускается по рецепту. **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ** «Лаборатория ГлаксоСмитКляйн» (Франция), произведено: РП Шерер С.А., Франция. За дополнительной информацией обращайтесь в компанию «ГлаксоСмитКляйн»: 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17, стр.3 Тел.: (495) 777-8900, факс: (495) 777-8901 Дата создания: сентябрь 2010



**Таблица 3. Клиническое прогрессирование ДГПЖ в группах комбинированной и монотерапии**

Через 4 года	Комбинация (n = 1610)		Дутастерид (n = 1623)		Тамсулозин (n = 1611)	
	n	%	n	%	n	%
Клиническое прогрессирование	203	12,6%	289	17,8%*	347	21,5%*
Снижение риска (95% ДИ) vs комбинация			31,2% (17,7; 42,5)		44,1% (33,6; 53,0)	
≥ 4 балла AUA-SI	139	8,6%	212	13,1%	229	14,2%
ОЗМ, связанная с ДГПЖ	26	1,6%	37	2,3%	82	5,1%
Недержание мочи	49	3,0%	60	3,7%	65	4,0%
Инфекция мочевых путей	3	0,2%	5	0,3%	5	0,3%
Почечная недостаточность	1	<0,1%	2	0,1%	7	0,4%

**Таблица 4. Статистика нежелательных явлений в исследовании CombAT через 48 месяцев терапии**

Нежелательные явления (НЯ) через 4 года	Комбинация (n = 1610) %	Дутастерид (n = 1623) %	Тамсулозин (n = 1611) %
Любое НЯ	73	73	72
Любое серьезное НЯ	19	21	22
Любое НЯ, связанное с препаратом	28*	21	19
Любое серьезное НЯ, связанное с препаратом	>1	<1	<1
Любое НЯ, приведшее к исключению из исследования	13	12	14
Любое НЯ, связанное с препаратом, приведшее к исключению из исследования	6	4	4
НЯ, связанные с препаратом, отмеченные у ≥ 1% пациентов			
Эректильная дисфункция	9	7	5
Ретроградная эякуляция	4	<1	1
Нарушение (снижение) либидо	4	3	2
Нарушение эякуляции	3	<1	<1
Снижение объема эякулята	2	<1	<1
Потеря либидо	2	1	1
Головокружение	2	<1	2
Гинекомастия	2	2	<1
Болезненность сосков	1	<1	<1
Болезненность молочных желез	1	1	<1

\*Комбинация vs дутастерид и тамсулозин p &lt; 0,001

трех группах лечения в исследовании CombAT была ниже, чем частота событий в группе плацебо через 2 года в ключевых исследованиях 3-й фазы по ДГПЖ (1,3%).

Подводя итог можно заключить, что профиль наиболее часто от-

мечавшихся НЯ при применении комбинированной терапии соответствовал ранее выявленному при монотерапии каждым из препаратов, и в целом, комбинированная терапия хорошо переносилась в течение 4 лет исследования (8).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С момента появления и развития медикаментозного направления в лечении больных с расстройствами мочеиспускания, обусловленными ДГПЖ, наиболее часто назначаемыми препаратами были α<sub>1</sub>-адреноблокаторы. Ингибиторы 5α-редуктазы применялись не так широко, что, по всей видимости, было связано с не столь быстрым и, возможно, не таким очевидным, как у α<sub>1</sub>-адреноблокаторов, эффектом от терапии. Однако опубликованные в последние годы результаты больших и долгосрочных исследований показали уникальную на сегодняшний день способность ингибиторов 5α-редуктазы существенно снижать риски прогрессирования заболевания.

Данные 4-летнего исследования CombAT свидетельствуют о высокой эффективности и изученной безопасности долгосрочного использования комбинированной терапии дутастеридом и тамсулозином у больных ДГПЖ с умеренными и выраженными СНМП, имеющих повышенный риск прогрессирования заболевания. Полученные результаты 4-летнего исследования CombAT поддерживают необходимость длительного использования комбинированной терапии дутастеридом и тамсулозином у мужчин со среднетяжелыми и тяжелыми СНМП вследствие ДГПЖ, имеющих повышенный риск прогрессирования заболевания (с объемом простаты не менее 30 см<sup>3</sup>, ПСА не менее 1,5 нг/мл). 

*Данная статья опубликована при финансовой поддержке компании GlaxoSmithKline. Мнение автора может не совпадать с мнением компании GlaxoSmithKline.*

## Литература

- Jacobsen S.J., Girman C.J., Lieber M.M. Natural history of prostatic hyperplasia. Urology. 2001; 58 (suppl 1): 5-16, discussion 16.
- Jacobsen S.J., Jacobson D.J., Girman C.J. Treatment for benign prostatic hyperplasia among community dwelling men: The Olmsted County study of urinary symptoms and health status. J. Urol. 1999; 162:1301-1306.
- Jacobsen S.J., Jacobson D.J., Girman C.J., et al: Natural history of prostatism: Risk factors for acute urinary retention. J. Urol. 1997; 158: 481-487.
- Roehrborn C., Fuh V., Ruane P, et al: The relationship between total and free PSA, prostate volume and age in men age 40-60 with no clinical diagnosis of benign prostatic hyperplasia necessitating therapy. J. Urol. 2000; 163 (Suppl): 252A.
- Roehrborn C.G., Boyle P., Gould A.L. Serum prostate specific antigen as a predictor of prostate volume in men with benign prostatic hyperplasia. Urology. 1999; 53: 581-589.
- Roehrborn C.G., McConnell J.D., Lieber M.M., et al. Serum prostate specific antigen is a powerful predictor of acute urinary retention and need for surgery in men with clinical benign prostatic hyperplasia. PLESS Study Group. Urology. 1999; 53: 473-480.
- McConnell J.D., Roehrborn C.G., Bautista O.M., Andriole G.L. Jr, Dixon C.M., Kusek J.W., Lepor H., McVary K.T., Nyberg L.M. Jr, Clarke H.S., Crawford E.D., Diokno A., Foley J.P., Foster H.E., Jacobs S.C., Kaplan S.A., Kreder K.J., Lieber M.M., Lucia M.S., Miller G.J., Menon M., Milam D.F., Ramsdell J.W., Schenkman N.S., Slawin K.M., Smith J.A.; Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. N. Engl. J. Med. 2003. Dec 18; 349 (25): 2387-2398.
- Roehrborn C.G., Siami P., Barkin J., Damiao R., Major-Walker K., Nandy I., Morrill B.B., Gagnier R.P., Montorsi F on behalf of the CombAT Study Team. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from CombAT study. Eur. Urology. 57 (2010); 123-131.