



Консервативная терапия (тамсулозин + финастерид) доброкачественной гиперплазии предстательной железы как альтернатива оперативному лечению

Л.Г. Сливак, Д.В. Платонова

Адрес для переписки: Дарина Владимировна Платонова, darina_mma@mail.ru

Приведен краткий обзор вариантов терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Для пациентов с риском прогрессирования заболевания и симптомами средней тяжести оптимальной представляется комбинированная терапия ингибитором 5-альфа-редуктазы и альфа-1-адреноблокатором.

Ключевые слова: симптомы нижних мочевыводящих путей, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, консервативная терапия, комбинированная терапия

Симптомы нижних мочевыводящих путей (СНМП) – одна из наиболее распространенных жалоб у взрослых мужчин [1]. СНМП могут значительно ухудшать качество жизни пациентов и вызывать беспокойство [2].

СНМП объединяют три группы симптомов: накопительные (учащенное мочеиспускание в дневное время и ноктурия), миктурические (медленная или прерывистая струя мочи, разбрызгивание струи мочи, затрудненное начало мочеиспускания и натуживание при мочеиспускании) и постмиктурические (чувство неполного опорожнения мочевого пузыря и терминальное «подкапывание») [3].

Причинами СНМП могут быть гиперактивный мочевой пузырь, нарушение активности/гипоактивность детрузора, а также иные структурные или функциональные изменения мочевыводящих путей и окружающих тканей [4]. Однако, как правило, СНМП связаны с инфравезикальной, или доброкачественной, простатической обструкцией. Доброкачественная простатическая обструкция в свою очередь часто вызвана доброкачественным уве-

личением предстательной железы, обусловленным гистологическими изменениями – доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) [3, 5].

Известно, что ДГПЖ носит прогрессирующий характер [6]. Среди факторов, которые могут привести к ухудшению состояния, – возраст старше 45 лет, суммарный балл по Международной шкале оценки симптомов заболеваний предстательной железы (International Prostate Symptom Score – IPSS) не менее 8, максимальная скорость мочеиспускания менее 15 мл/с, объем предстательной железы не менее 30 см³, уровень простатического специфического антигена более 1,4 нг/мл, объем остаточной мочи более 50 мл [7].

Терапия СНМП направлена на улучшение качества жизни пациентов посредством уменьшения степени расстройств мочеиспускания и предотвращения возможных осложнений [8]. Определяя терапевтическую тактику при ДГПЖ, необходимо удостовериться в отсутствии других причин СНМП. Сегодня, согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов,

к основным методам лечения ДГПЖ относятся динамическое наблюдение, медикаментозная терапия (ее основу составляют ингибиторы 5-альфа-редуктазы и альфа-адреноблокаторы), оперативное и минимально инвазивное лечение [1]. В индустриально развитых странах объем хирургических вмешательств по поводу ДГПЖ занимает второе место среди всех хирургических операций, уступая только удалению катаракты [9]. Однако в век активного развития медикаментозной терапии доля оперативного лечения уменьшается.

Динамическое наблюдение считается вариантом выбора в случае невыраженных симптомов (суммарный балл по IPSS ≤ 7) и/или легкого беспокойства при отсутствии факторов риска прогрессирования заболевания [10, 11].

При наличии факторов риска тактика динамического наблюдения нецелесообразна ввиду того, что ранняя инициация лечения снижает риск прогрессирования ДГПЖ [12], а если проведение консервативной терапии откладывается, то лекарственные препараты назначаются уже при выраженных симптомах ДГПЖ [13].

При отсутствии выраженной симптоматики, но наличии факторов риска прогрессирования может быть показано превентивное назначение ингибиторов 5-альфа-редуктазы [14]. Эта группа препаратов обладает патогенетическим действием в отношении механизмов, лежащих в основе заболевания, и способна влиять на размер предстательной железы. Принцип действия ингибиторов 5-альфа-редуктазы связан



с подавлением конверсии тестостерона в дигидротестостерон, что приводит к уменьшению объема простаты и купированию проявлений заболевания, в особенности у пациентов с большим объемом предстательной железы [10]. В целом ингибиторы 5-альфа-редуктазы хорошо переносятся и вызывают незначительное количество побочных реакций. Как правило, они наблюдаются в начале терапии и не приводят к отказу от лечения [15]. Основные нежелательные эффекты связаны с сексуальной функцией и включают снижение либидо, эректильную дисфункцию и нарушение эякуляции [1].

Наиболее распространенный вариант терапии у пациентов с умеренными и выраженными СНМП – назначение альфа-1-адреноблокаторов, которые блокируют одноименные рецепторы в гладкой мускулатуре мочевого пузыря и простаты, что приводит к снижению мышечного тонуса. Однако данная группа препаратов не влияет на объем предстательной железы, не предотвращает дальнейший рост гиперплазии простаты, не снижает уровень простатического специфического антигена, что подчеркивает целесообразность применения альфа-1-адреноблокаторов в отсутствие факторов дальнейшего прогрессирования заболевания ДГПЖ [16]. При этом, как и все лекарственные препараты, альфа-1-адреноблокаторы могут становиться причиной возникновения побочных эффектов: головной боли, слабости, головокружения, заложенности носа и ретроградного семяизвержения. Все препараты из группы антагонистов альфа-1-адренорецепторов обладают сходным клиническим действием, хотя частота побочных эффектов может несколько отличаться [1]. Из используемых сегодня в клинической практике альфа-1-адреноблокаторов лучшее соотношение по эффективности и переносимости имеет тамсулозин, поэтому он назначается чаще других препаратов данной группы [17, 18]. Его востребованность, вероятно, обусловлена сочетанием положительного дейст-

вия на симптомы ДГПЖ и минимального негативного влияния на сердечно-сосудистую систему [13]. Таким образом, использование альфа-1-адреноблокаторов в терапии ДГПЖ позволяет улучшить качество жизни, а также уменьшить выраженность симптомов и накопления, и опорожнения [19]. Прием данной группы препаратов в режиме монотерапии может быть рекомендован для быстрого купирования симптоматики у пациентов со средневыраженными СНМП при низком риске прогрессирования ДГПЖ [17].

При симптомах умеренной и выраженной степени тяжести (суммарный балл по IPSS > 8) целесообразно проведение комбинированной терапии [11]. При сравнении монотерапии альфа-1-адреноблокаторами, ингибиторами 5-альфа-редуктазы и их комбинации оказалось, что последняя эффективнее снижает выраженность симптомов нарушенного мочеиспускания, улучшает показатели уродинамики и предупреждает прогрессирование заболевания [20]. К наиболее крупным исследованиям, подтвердившим преимущества комбинированной терапии, относятся MTOPS и CombAT (таблица [1, 21]).

MTOPS – двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, в котором приняли участие 3047 пациентов. Они были разделены на четыре группы: получение доксазозина (4–8 мг/сут), финастерида (5 мг/сут), комбинации данных препаратов и плацебо с целью изучения влияния медикаментозной терапии на прогрессирование ДГПЖ. Наблюдение велось на протяжении пяти лет. Сопоставлялись выраженность симптомов по шкале IPSS, объем предстательной железы, а также изменения клинического прогрессирования заболевания. Оно определялось как увеличение суммы баллов по шкале IPSS, возникновение острой задержки мочи, острой почечной недостаточности, связанной с ДГПЖ, рецидивирующих инфекций мочевых путей, недержания мочи. По результатам исследования, наиболее выраженное уменьшение объема предстательной железы

Исходные характеристики пациентов с ДГПЖ, участвовавших в исследованиях MTOPS и CombAT

| Параметр | MTOPS (n = 3047) | CombAT (n = 4844) |
|--|------------------|-------------------|
| Возраст, лет | 62,6 | 66,1 |
| IPSS, суммарный балл | 16,9 | 16,4 |
| Размер предстательной железы, мм ³ | 36,3 | 55,0 |
| Уровень простатического специфического антигена, нг/мл | 2,4 | 4,0 |
| Максимальная скорость потока мочи, мл/с | 10,5 | 10,7 |
| Объем остаточной мочи, мл | 68 | 68 |

(-16%) было отмечено в группе финастерида, чуть менее выраженное (-13%) – в группе комбинированной терапии. В группе доксазозина, напротив, за четыре года наблюдения зарегистрирован значительный рост объема предстательной железы (на 18%). Комбинированная терапия показала наибольшую эффективность в отношении улучшения симптоматики по шкале IPSS. Так, в группе комбинированной терапии сумма баллов по шкале IPSS по сравнению с исходным уровнем снизилась на 7 баллов, в группе финастерида – на 5 баллов, в группе доксазозина – на 6 баллов и в группе плацебо – на 4 балла. Снижение риска прогрессирования ДГПЖ составило 67% в группе комбинированного лечения, 39% в группе доксазозина и 34% в группе финастерида. Риск возникновения острой задержки мочи снизился соответственно на 79% в группе комбинированной терапии, на 31% в группе монотерапии доксазозин и на 67% в группе монотерапии финастеридом. Таким образом, в исследовании MTOPS было продемонстрировано преимущество многостороннего подхода у пациентов с симптомами ДГПЖ и риском прогрессирования заболевания [21]. Исследование CombAT также показало преимущество комбинированной терапии в отношении уменьшения симптоматики и риска прогрессирования заболевания. Выполнен сравнительный анализ возможностей комбинированной терапии и монотерапии ингибитором 5-альфа-редуктазы и альфа-1-адреноблокатором в отношении отдаленных исходов заболевания

Урология



(острой задержки мочи, необходимости оперативного лечения) у пациентов с высоким риском прогрессирования ДГПЖ. В исследовании приняли участие 4844 пациента, которые методом рандомизации были разделены на три группы:

- комбинированная терапия (дутастерид 0,5 мг/сут+тамсулозин 0,4 мг/сут, n=1610);
- монотерапия дутастеридом (0,5 мг/сут, n = 1623);
- монотерапия тамсулозином (0,4 мг/сут, n = 1611).

Лечение проводилось в течение 48 месяцев. Исследование CombAT продемонстрировало эффективность долгосрочной комбинированной терапии в отношении не только субъективных данных, но и объективных параметров оценки мочеиспускания. Одновременный прием дутастерида и тамсулозина оказался эффективнее в отношении улучшения симптомов, статистически значимо снижая суммарный балл IPSS по сравнению с каждым из вариантов монотерапии ($p < 0,001$). Через 24 месяца средний суммарный балл по IPSS снизился по сравнению с исходными данными на 6,2 для комбинированного лечения и на 4,9 и 4,3 для дутастерида и тамсулозина соответственно. В период дальнейшего наблюдения в течение 24–48 месяцев достоверное преимущество комбинированной терапии по сравнению с терапией тамсулозином продолжало увеличиваться (с 1,8 до 2,5 балла по IPSS), а по сравнению с монотерапией дутастеридом – сохранялось (от 1,3 до 0,96 балла по IPSS).

Еще один показатель эффективности терапии в исследовании CombAT – время до первого эпизода острой задержки мочи или необходимость

хирургического лечения по поводу ДГПЖ. Статистически значимое увеличение времени отмечено в группе комбинированной терапии по сравнению с группой тамсулозина ($p < 0,001$). Статистического различия между группой комбинированной терапии и группой дутастерида не наблюдалось ($p = 0,18$). Частота нежелательных явлений, связанных с лечением, в группе комбинированной терапии была выше. Это не оказало существенного влияния на переносимость лечения и частоту отмены лечения по причине приема препаратов. Нежелательные явления при комбинированной терапии соответствовали таковым при монотерапии каждым из препаратов, и в целом комбинированная терапия хорошо переносилась в течение 48 месяцев исследования. Исследование подтвердило более высокую эффективность комбинации (альфа-1-адреноблокаторы + ингибиторы 5-альфа-редуктазы) по результатам относительно долгосрочных наблюдений [22].

Таким образом, комбинированная терапия альфа-1-адреноблокатором и ингибитором 5-альфа-редуктазы превосходит монотерапию при длительных сроках наблюдения, демонстрируя хорошие результаты по эффективности и безопасности у пациентов с увеличенным размером предстательной железы и высоким риском прогрессирования ДГПЖ. Необходимость постоянного длительного приема препаратов обуславливает актуальность вопроса стоимости лечения. Зачастую высокая цена ограничивает применение оригинальных препаратов. В практике можно использовать дженерические препараты, которые выпускаются по стандартам

Надлежащей производственной практики (GMP) [1].

В последние десятилетия эффективность комбинированной терапии альфа-1-адреноблокатором и ингибитором 5-альфа-редуктазы настолько высока, что в большинстве случаев вопрос об оперативном лечении откладывается на неопределенное время [23]. У пациентов с СНМП средней и тяжелой степени, факторами риска прогрессирования состояния и отсутствием абсолютных показаний к хирургическому лечению комбинированная терапия может быть рекомендована в качестве альтернативы операции. Согласно рекомендациям Международного согласительного комитета по проблеме ДГПЖ, хирургическое лечение ДГПЖ показано в следующих случаях:

- задержка мочеиспускания (острая или хроническая);
- повторная массивная гематурия, связанная с ДГПЖ;
- почечная недостаточность, обусловленная ДГПЖ;
- камни в мочевом пузыре;
- рецидивирующая инфекция мочевых путей;
- большой дивертикул мочевого пузыря.

Выбор метода оперативного лечения зависит от нескольких параметров, но ведущим является объем предстательной железы [24].

Задача врача-уролога – принимать решение о назначении лечения совместно с пациентом, предоставляя ему подробную информацию обо всех существующих и приемлемых вариантах терапии, применимых к клиническому состоянию пациента, информируя о преимуществах, рисках и стоимости каждого из них [25].

Литература

1. *Gravas S., Cornu J.N., Drake M.J. et al.* Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO) / European Association of Urology, 2018 // www.uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-the-Management-of-Non-neurogenic-Male-LUTS-2018-large-text.pdf.
2. *Martin S.A., Haren M.T., Marshall V.R. et al.* Prevalence and factor associated with uncomplicated storage and voiding lower

urinary tract symptoms in community dwelling Australian men // *World J. Urol.* 2011. Vol. 29. № 2. P. 179–184.

3. *Abrams P., Cardozo L., Fall M. et al.* The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society // *Neurourol. Urodyn.* 2002. Vol. 21. № 2. P. 167–178.
4. *Kogan M.I., Zachoval R., Ozyurt C. et al.* Epidemiology and impact of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms: result of EPIC survey in Russia, Czech Republic, and Turkey // *Curr. Med. Res. Opin.* 2014. Vol. 30. № 10. P. 2119–2130.



5. Kupelian V, Wei J.T, O'Leary M.P. et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms and effect on quality of life in a racially and ethnically diverse random sample: the Boston Area Community Health (BACH) Survey // Arch. Intern. Med. 2006. Vol. 166. № 21. P. 2381–2387.
6. Emberton M., Cornel E.B., Bassi P.F. et al. Benign prostatic hyperplasia as a progressive disease: a guide to the risk factors and options for medical management // Int. J. Clin. Pract. 2008. Vol. 62. № 7. P. 1076–1086.
7. Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Демидко Ю.Л., Спивак Л.Г. Лечение хронического простатита как профилактика возможного развития аденомы предстательной железы // Урология. 2012. № 2. С. 39–43.
8. Голубцова Е.Н., Богданов А.Б., Велиев Е.И. Комбинированная терапия симптомов нижних мочевых путей у мужчин: современное состояние проблемы // Эффективная фармакотерапия. 2015. Вып. 26. Урология и нефрология. № 3. С. 14–21.
9. Ефремов Е.А., Мельник Я.И., Охоботов Д.А. Современные аспекты лечения ДГПЖ у сексуально активных пациентов // Эффективная фармакотерапия. 2008. № 20. С. 18–23.
10. American urological association guideline: management of benign prostatic hyperplasia (BPH) // www.auanet.org/documents/education/clinical-guidance/Benign-Prostatic-Hyperplasia.pdf.
11. Ball A.J., Feneley R.C., Abrams P.H. The natural history of untreated "prostatism" // Br. J. Urol. 1981. Vol. 53. № 6. P. 613–616.
12. Спивак Л.Г., Винаров А.З., Евдокимов М.С. Медикаментозная терапия больных аденомой предстательной железы с расстройствами мочеиспускания // Урология. 2012. № 6. С. 96–99.
13. Богданов А.Б., Лукьянов И.В., Велиев Е.И. Эффективность и безопасность комбинированного применения доксазозина и финастерида при лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы // Трудный пациент. 2007. Т. 5. № 3. С. 41–45.
14. Крюер Е.Д., Hogue S.L., Eaddy M.T., Chandra M.D. Clinical and economic impact of early versus delayed 5-alpha reductase inhibitor therapy in men taking alpha blockers for symptomatic benign prostatic hyperplasia // PT. 2011. Vol. 36. № 6. P. 493–507
15. Винаров А.З., Восканян Г.А., Рохликов И.М., Спивак Л.Г. Современные аспекты безопасности ингибиторов 5α-редуктазы // Урология. 2012. № 6. С. 106–109.
16. Велиев Е.И., Охриц В.Е. Ингибиторы 5-альфа-редуктазы в современной урологической практике // Эффективная фармакотерапия. 2011. Урология и нефрология. № 4. С. 36–41.
17. Lepor H. Long-term efficacy and safety of terazosin in patients with benign prostatic hyperplasia. Terazosin Research Group // Urology. 1995. Vol. 45. № 3. P. 406–413.
18. Djavan B., Chapple C., Milani S., Marberger M. State of art on the efficacy and tolerability of alpha-1-adrenoreceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia // Urology. 2004. Vol. 64. № 6. P. 1080–1081.
19. Farmer R., Hutchinson A., Chapple R. Comparison of the treatment regimens of new and existing LUTS/BPH patients in 6 European countries // Eur. Urol. Suppl. 2004. Vol. 3. P. 60.
20. Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И., Харчилава Р.Р. Симптомы нижних мочевых путей и доброкачественная гиперплазия предстательной железы // Урология. Российские клинические рекомендации / под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. С. 15–38.
21. Roehrborn C.G. BPH progression: concept and key learning from MTOPS, ALTESS, COMBAT, and ALF-ONE // BJU Int. 2008. Vol. 101. Suppl. 3. P. 17–21.
22. Roehrborn C.G., Kaplan S.A., Noble W.D. et al. The impact of acute or chronic inflammation in baseline biopsy on the risk of clinical progression of BPH: results from the MTOPS study // J. Urol. 2005. Vol. 173. Suppl. P. 346.
23. Локишин К.Л. К вопросу о комбинированной терапии пациентов с симптомами нижних мочевых путей, обусловленных доброкачественной гиперплазией предстательной железы // Эффективная фармакотерапия. 2017. Вып. 4. Урология и нефрология. № 1. С. 26–29.
24. 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.
25. Höfner K., Tunn U.W., Reich O.H. Rübber surgery for benign prostatic hyperplasia // Deutsch. Arzteblatt. 2007. Vol. 104. № 36. P. 2424–2429.

Conservative Therapy (Tamsulosin + Finasteride) of Benign Prostatic Hyperplasia as an Alternative to Surgical Treatment

L.G. Spivak, D.V. Platonova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Darina Vladimirovna Platonova, darina_mma@mail.ru

The article provides a brief overview of options of benign prostatic hyperplasia treatment. For patients at risk of disease progression and symptoms of moderate severity, combination therapy with 5-alpha-reductase inhibitor and alpha-1-adrenoblocker seems to be optimal.

Key words: lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia, conservative therapy, combination therapy