

К вопросу о комбинированной терапии пациентов с симптомами нижних мочевых путей, обусловленными доброкачественной гиперплазией предстательной железы

К.Л. Локшин

Адрес для переписки: Константин Леонидович Локшин, k_lokshin@hotmail.com

Рассматриваются возможности комбинированной терапии симптомов нижних мочевых путей, обусловленных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Отмечается, что для большинства пациентов, страдающих гиперплазией простаты и имеющих факторы риска прогрессирования данного заболевания, оптимальным является применение ингибиторов 5-альфа-редуктазы и альфа-1-адреноблокаторов.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, симптомы нижних мочевых путей, ингибиторы 5-альфа-редуктазы, альфа-1-адреноблокаторы

Вопросы медикаментозного лечения больных с симптомами нижних мочевых путей, обусловленными доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), еще долго будут оставаться актуальными. Это связано как с растущей вследствие старения населения заболеваемостью по данной нозологии, так и с естественным желанием большинства пациентов преодолеть беспокоящие симптомы, не прибегая к операции. В результате наблюдаемого интереса к проблеме ДГПЖ расширяется спектр исследуемых и применяемых методов лечения.

В данном обзоре будут рассмотрены возможности применения в лечении симптомов нижних мочевых путей, обусловленных ДГПЖ, наиболее изученной на сегодняшний

день комбинации препаратов «ингибитор 5-альфа-редуктазы и альфа-1-адреноблокатор». С одной стороны, это хорошо известная лекарственная комбинация и с каждым годом появляются все новые результаты исследований, которые расширяют представления о ее свойствах. С другой стороны, статистика свидетельствует о невысокой частоте назначения данной комбинации по сравнению, в частности, с монотерапией альфа-1-адреноблокаторами.

Прежде всего напомним основные цели лечения больных, страдающих ДГПЖ, сформулированные S. Madersbacher и соавт. в 2004 г. [1]:

- 1) повышение качества жизни, снижение которого обусловлено расстройствами мочеиспускания;
- 2) предотвращение прогрессирования ДГПЖ и развития осложнений;

- 3) продление или спасение жизни больных, лечение уже возникших осложнений.

Последняя цель обычно требует использования оперативных методов. А первые две цели, вне зависимости от степени выраженности симптомов нарушенного мочеиспускания, с успехом могут быть достигнуты посредством комбинированного лечения, причем именно комбинации ингибитора 5-альфа-редуктазы и альфа-1-адреноблокатора. Никакая другая комбинация препаратов не позволяет одновременно быстро уменьшить степень выраженности расстройств мочеиспускания и существенно снизить риски, связанные с прогрессированием ДГПЖ, в первую очередь риск острой задержки мочеиспускания и оперативного лечения.

Перечислим основные известные на сегодняшний день факторы риска прогрессирования ДГПЖ [2, 3]:

- суммарный балл по Международной шкале суммарной оценки симптомов при заболеваниях простаты (International Prostate Symptom Score – IPSS) > 7;
- объем предстательной железы по данным трансректального ультразвукового исследования > 30 см³;
- уровень простатического специфического антигена (ПСА) сыворотки крови ≥ 1,4 нг/мл;

- максимальная скорость мочеиспускания (Q_{max}) по данным урфлоуметрии < 12 мл/с.

При наличии одного или нескольких из перечисленных факторов риск острой задержки мочеиспускания и/или оперативного лечения по поводу ДГПЖ возрастает в три-четыре раза (рис. 1 и 2) [4, 5]. Таким образом, не только беспокоящие пациента расстройства мочеиспускания, но и наличие любого из вышеперечисленных факторов риска прогрессирования ДГПЖ определяют клиническую значимость заболевания и могут стать показанием к назначению медикаментозной терапии. Это утверждение сегодня прописано в разделе клинических рекомендаций Европейской ассоциации урологов по диагностике и лечению симптомов нижних мочевых путей, обусловленных ДГПЖ [6]. Так, в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов, медикаментозное лечение у больных ДГПЖ показано при наличии:

- симптомов ДГПЖ средней и высокой степени выраженности (по шкале IPSS), причиняющих пациенту беспокойство и, соответственно, снижающих качество его жизни;
- факторов риска прогрессирования ДГПЖ.

В настоящее время единственными препаратами, обладающими способностью предотвращать прогрессирование ДГПЖ, являются ингибиторы 5-альфа-редуктазы (финастерид и дутастерид). В клинических рекомендациях Европейской ассоциации урологов указаны следующие характеристики препаратов этой группы:

- демонстрируют максимальный клинический эффект через 6–12 месяцев от начала приема;
- уменьшают объем предстательной железы в среднем на 18–28%;
- уменьшают суммарный балл IPSS в среднем на 15–30%;
- увеличивают максимальную скорость мочеиспускания (Q_{max}) в среднем на 1,5–2 мл/с;
- снижают уровень ПСА сыворотки крови на 50%;

- сохраняют эффективность при длительном (7–10 лет) применении;
- обнаруживают большую эффективность при объеме предстательной железы > 40 см³;
- показывают эффективность при лечении макрогематурии, обусловленной ДГПЖ;
- имеют хороший профиль безопасности.

Уникальное свойство финастерида и дутастеридов снижать риск прогрессирования ДГПЖ как в режиме монотерапии, так и в комбинации с альфа-1-адреноблокаторами было продемонстрировано в таких известных крупных многоцентровых исследованиях, как MTOPS [7], PLESS [8] и COMBAT [9]. В исследовании MTOPS монотерапия финастеридом в сравнении с плацебо снижала риск возникновения острой задержки мочеиспускания на 68%, а риска операции – на 64%. Комбинированная терапия финастеридом с альфа-1-адреноблокатором снижала эти риски на 81 и 67% соответственно [7] и [8]. В исследовании COMBAT [9] на фоне комбинированной терапии «дутастерид + тамсулозин» снижение риска острой задержки мочеиспускания составило 67,6%, а риска операции – на 70,6%.

Из множества существующих сегодня препаратов для лечения пациентов с ДГПЖ способностью приостанавливать и даже в определенной степени обращать вспять естественное развитие гиперплазии простаты обладают только ингибиторы 5-альфа-ре-

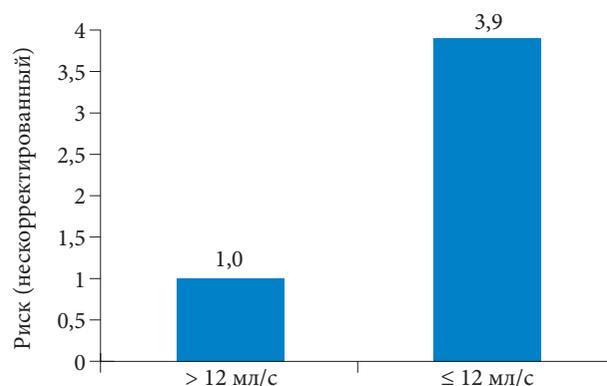


Рис. 1. Относительный риск острой задержки мочи в зависимости от скорости мочеиспускания [4]

дуктазы. Применение альфа-1-адреноблокаторов решает другую задачу. Они способствуют наиболее быстрому снижению степени выраженности расстройств мочеиспускания и хорошо подавляют ирритативную симптоматику. Так, больные могут отмечать симптоматическое улучшение уже через 48 часов от начала приема. Однако необходимо отметить, что альфа-1-адреноблокаторы не уменьшают объем простаты, не влияют на уровень ПСА сыворотки крови и не предотвращают прогрессирование ДГПЖ.

С учетом вышеописанных свойств ингибиторов 5-альфа-редуктазы и альфа-1-адреноблокаторов можно утверждать, что они показаны большинству пациентов, страдающих ДГПЖ. Следует отметить, что это препараты не для курсового, а для постоянного приема, и они должны приниматься длительно, без перерывов.

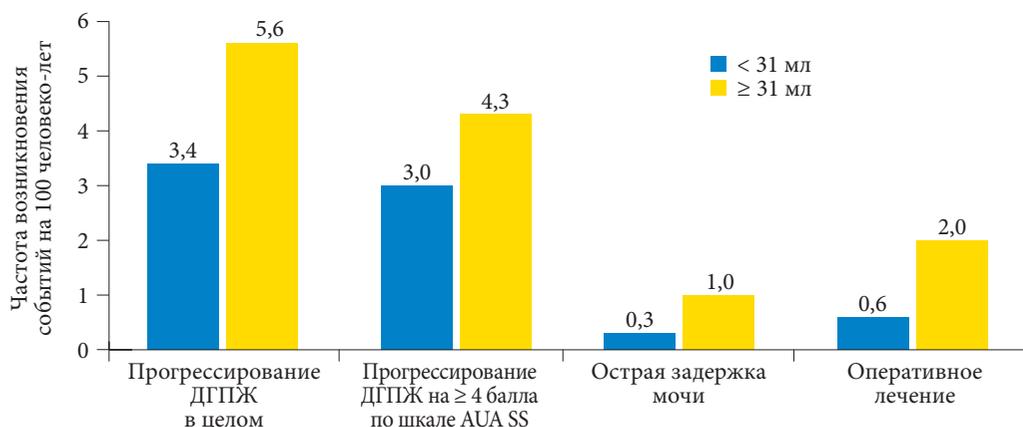


Рис. 2. Частота событий в зависимости от объема простаты [5]

Необходимость постоянного приема препаратов делает весьма актуальным вопрос соотношения цены и качества терапии. Качество, эффективность и безопасность оригинальных препаратов традиционно являются эталонными, но из-за высокой стоимости они доступны далеко не всем пациентам. Стоимость дженериков существенно меньше, но они не всегда соответствуют стандартам качества. Так, в исследовании С.К. Зырянова и соавт. было продемонстрировано, что дженерик тамсулозина Профлосин (производитель Verin Chemie Menarini) не имел существенных отличий от оригинального тамсулозина Омник по растворимости капсул и доле высвобождения основного вещества. Однако

суммарное количество посторонних примесей в нем было выше допустимых величин [10].

Нам представляется оптимальным использовать дженерики, производимые в соответствии со стандартами Надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice – GMP), подразумевающими пристальный контроль качества как исходного сырья, так и процесса изготовления конечного препарата. К примеру, западноевропейские дженерики Фокусин и Пенестер (производитель Zentiva, Sanofi), опыт использования которых в России составляет уже десять лет, производятся в полном соответствии со стандартами GMP и доступны в удобных и выгодных для пациентов упаковках по 90 таблеток в каждой.

В заключение следует отметить, что тенденция к назначению комбинированной терапии в настоящее время наблюдается в различных областях медицины. Такой подход позволяет добиться максимальной эффективности. Кроме того, современные препараты имеют благоприятный профиль безопасности даже при длительном лечении. Сегодня имеются данные 10–15-летних исследований эффективности и безопасности совместного применения ингибиторов 5-альфа-редуктазы и альфа-1-адреноблокаторов. В этой связи можно уверенно утверждать, что такая комбинация является оптимальной для большинства пациентов, страдающих ДГПЖ и имеющих факторы риска прогрессирования данного заболевания. 🌐

Литература

1. *Madersbacher S., Alivizatos G., Nordling J. et al.* EAU 2004 guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines) // *Eur. Urol.* 2004. Vol. 46. № 5. P. 547–554.
2. *Jacobsen S.J., Jacobson D.J., Girman C.J. et al.* Treatment for benign prostatic hyperplasia among community dwelling men: the Olmsted County study of urinary symptoms and health status // *J. Urol.* 1999. Vol. 162. № 4. P. 1301–1306.
3. *Roehrborn C.G., Boyle P.J., Nickel J.C. et al.* Efficacy and safety of a dual inhibitor or 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia // *Urology.* 2002. Vol. 60. № 3. P. 434–441.
4. *Jacobsen S.J., Jacobson D.J., Girman C.J. et al.* Natural history of prostatism: risk factors for acute urinary retention // *J. Urol.* 1997. Vol. 158. № 2. P. 481–487.
5. *Crawford E.D., Wilson S.S., McConnell J.D. et al.* Baseline factors as predictors of clinical progression of benign prostatic hyperplasia in men treated with placebo // *J. Urol.* 2006. Vol. 175. № 4. P. 1422–1427.
6. *Gravas S., Bach T., Bachmann A. et al.* Treatment of non-neurogenic male LUTS / EAU, 2016 // www.uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts.
7. *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 // *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 338. № 9. P. 557–563.
8. *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.
9. *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.
10. *Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б., Камаев А.В., Кривобородов Г.Г.* Оригинальный и генерические тамсулозины: есть ли разница? // *Медицинский совет.* 2014. № 19. С. 80–88.

To a Question of a Combined Therapy of Patients with the Lower Urinary Tract Symptoms due to Benign Prostatic Hyperplasia

K.L. Lokshin

Clinical hospital 'Lapino', Moscow District

Contact person: Konstantin Leonidovich Lokshin, k_lokshin@hotmail.com

Opportunities of a combination therapy for the lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia are discussed in the paper. It is noted that the majority of patient suffering from prostatic hyperplasia with risk factors of its progression should be better treated with 5-alpha-reductase inhibitors and alpha-1-blockers.

Key words: *benign prostatic hyperplasia, lower urinary tract symptoms, 5-alpha-reductase inhibitors, alpha-1-blockers*

УРОЛОГ ЗНАЕТ, О ЧЕМ МОЛЧАТ МУЖЧИНЫ

10 ЛЕТ

ЗАБОТИМСЯ О МУЖСКОМ ЗДОРОВЬЕ



ВЕРНЫЙ КУРС
НА МУЖСКОЕ ЗДОРОВЬЕ

SANOFI

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ МЕДИЦИНСКОГО ПРЕПАРАТА ФОКУСИН®

Регистрационный номер: ЛС-001633. Международное непатентованное название: тамсулозин. Фармакотерапевтическая группа: $\alpha 1$ -адреноблокатор. Код АТХ: G04CA02. Показания к применению: 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 (эффективность и безопасность не установлены). Способ применения и дозировка: препарат назначают по 400 мкг (1 капсула) в сутки. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: одновременное применение тамсулозина с другими $\alpha 1$ -адреноблокаторами может привести к снижению АД. Тамсулозин не должен применяться в комбинации с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 у пациентов с фенотипом «медленного метаболизма» по изоферменту CYP2D6. Следует соблюдать осторожность при совместном использовании тамсулозина с мощными или умеренно активными ингибиторами изофермента CYP3A4. Особые указания: до начала терапии препаратом Фокусин® необходимо исключить наличие других заболеваний, которые могут вызывать такие же симптомы, как и доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Перед началом лечения и регулярно во время терапии должно проводиться обследование предстательной железы (пальцевое ректальное обследование, определение простатического специфического антигена (ПСА)). Побочные явления: нарушения со стороны нервной системы. Часто: головокружение. Частота неизвестна: нарушения эякуляции, в том числе ретроградная эякуляция, снижение либидо (см. полную инструкцию по применению). Передозировка: симптомы: выраженное снижение артериального давления. Лечение: кардиологическая терапия, контроль функции почек, общая поддерживающая терапия, введение объемнозамещающих растворов или сосудосуживающих препаратов. Для предотвращения дальнейшей абсорбции тамсулозина возможно промывание желудка, прием активированного угля или осмолетического слабительного. Форма выпуска: капсулы с модифицированным высвобождением, 0,4 мг. По 10 капсул в картонной пачке вместе с инструкцией по применению. 12.05.2016

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ МЕДИЦИНСКОГО ПРЕПАРАТА ПЕНЕСТЕР®

Регистрационный номер: ЛС-000133. Международное непатентованное название: финастерид. Фармакотерапевтическая группа: 5-альфа редуктазы ингибитор. Код АТХ: G04CB01. Показания к применению: лечение ДГПЖ и профилактика урологических осложнений (с целью: снижения риска острой задержки мочи, снижения риска необходимости проведения хирургического вмешательства, в том числе трансуретральной резекции (ТУР) предстательной железы 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 какому-либо из компонентов препарата; возраст до 18 лет; беременность и применение препарата у женщин детородного возраста (см. раздел «Применение при беременности и в период лактации»); пациенты с редкой наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или нарушенным всасыванием глюкозо-галактозы не должны принимать этот препарат. Способ применения и дозировка: внутрь, по 5 мг 1 раз в сутки, независимо от приема пищи. Продолжительность терапии до оценки ее эффективности должна быть не менее 6 мес. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: не обнаружено. Особые указания: ПЕНЕСТЕР® вызывает уменьшение концентрации сывороточного ПСА приблизительно на 50% у пациентов с ДГПЖ, даже при наличии рака предстательной железы. Исходное значение ПСА, установленное до проведения терапии финастеридом, составляет примерно половину соответствующего показателя, отмечающегося до начала лечения. Таким образом, у пациентов, получающих лечение финастеридом в течение шести месяцев или более, значение ПСА следует удалять в сравнении с нормальными значениями мужчин, не получающих лечения. Данный факт необходимо принимать во внимание при оценке содержания ПСА у пациентов с ДГПЖ, получающих лечение препаратом ПЕНЕСТЕР®, так как снижение концентрации ПСА не исключает наличия сопутствующего рака предстательной железы. Побочные действия (для полной информации см. полную инструкцию по применению): наиболее часто у пациентов встречались импотенция и снижение либидо, хотя частота возникновения данных побочных эффектов постепенно уменьшалась в процессе лечения. Передозировка: пациенты получали финастерид однократно в дозах до 400 мг, а при многократном введении препарата – в дозах до 80 мг/день в течение 3 месяцев, при этом нежелательных реакций не наблюдалось. Передозировка финастерида не требует специального лечения. Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг. По 3 или 6 блистеров (по 10 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ/Al) или по 2, 4 или 6 блистеров (по 15 таблеток) в картонной пачке с инструкцией по применению. 12.05.2016

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной версией инструкции по медицинскому применению. Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция). 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22, тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru