

Комбинированная терапия симптомов нижних мочевых путей у мужчин: современное состояние проблемы

Е.Н. Голубцова, А.Б. Богданов, Е.И. Велиев

Адрес для переписки: Елена Николаевна Голубцова, engolubtsova@yandex.ru

В статье обсуждаются возможности и преимущества комбинированной терапии симптомов нижних мочевых путей, обусловленных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Отмечается, что комбинированное лечение альфа-адреноблокаторами и ингибиторами 5-альфа-редуктазы демонстрирует удовлетворительную эффективность и безопасность у пациентов с увеличенным размером предстательной железы и высоким риском прогрессии гиперплазии простаты. Антиадренергические препараты в сочетании с М-холиноблокаторами могут рассматриваться как альтернатива в случае персистенции симптомов нижних мочевых путей, вызванных гиперактивной симптоматикой. В отношении приема альфа-адреноблокаторов и ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа доступны лишь первоначальные результаты краткосрочных наблюдений, что не позволяет полноценно проанализировать эффективность и безопасность этой комбинации.

Ключевые слова: симптомы нижних мочевых путей, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, альфа-адреноблокаторы, ингибиторы 5-альфа-редуктазы, М-холиноблокаторы, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа

Введение

Симптомы нижних мочевых путей (СНМП) у мужчин – это совокупность клинических проявлений, зачастую обусловленных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) и, как следствие, инфравезикальной обструкцией. Однако этиоло-

гия расстройств мочеиспускания многофакторна, что подчеркивает важность тщательной дифференциальной диагностики [1]. К СНМП относят симптомы накопления, опорожнения и постмикционные (таблица). Распространенность СНМП варьирует в популяции от 10,3 до

25,1% в зависимости от степени тяжести, а гиперплазия предстательной железы остается ведущей причиной нарушений мочеиспускания среди мужского населения. В 2008 г. у 917 млн мужчин в мире были зарегистрированы СНМП, обусловленные ДГПЖ [2, 3]. Частота расстройств мочеиспускания закономерно увеличивается с возрастом. Среди мужчин 45–49 лет заболеваемость СНМП составляет 3:1000 в год, среди мужчин 75–79 лет – 38:1000 в год [4].

Медикаментозное лечение

Фармакотерапия СНМП направлена на улучшение качества жизни пациентов посредством уменьшения степени расстройств мочеиспускания и предотвращения возможных осложнений. В настоящее время с этой целью используются такие классы лекарственных препаратов, как альфа-адреноблокаторы, ингибиторы 5-альфа-редуктазы, блокаторы мускариновых рецепторов и ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа [5, 6].

Монотерапия альфа-адреноблокаторами

Исходя из того, что у большинства пациентов ведущей причиной СНМП является ин-

фравезикальная обструкция, обусловленная ДГПЖ, в качестве терапии первой линии традиционно назначаются альфа-адреноблокаторы. Сокращения гладкомышечной ткани предстательной железы и шейки мочевого пузыря опосредованы альфа-1-адренорецепторами. Наличие схожих рецепторов в кровеносных сосудах, клетках гладкой мускулатуры других органов и центральной нервной системы объясняет возможные побочные эффекты [7]. В этой связи предпочтительнее использовать селективные в отношении предстательной железы альфа-1А-адреноблокаторы, к числу которых относятся тамсулозин и силодозин.

Антиадренергические препараты способствуют уменьшению выраженности симптомов как накопления, так и опорожнения. Крупномасштабные рандомизированные плацебоконтролируемые клинические исследования показали достаточную эффективность альфа-адреноблокаторов (улучшение состояния по международной шкале оценки простатических симптомов (International Prostate Symptom Score – IPSS) в среднем на 30–40% и увеличение максимальной скорости мочеиспускания (Q_{max}) на 20–25%), а также удовлетворительную переносимость и безопасность. Эта группа препаратов не влияет на размер предстательной железы. Несмотря на то что для достижения полного эффекта требуется несколько недель, значительное превосходство над плацебо отмечается уже в течение нескольких часов и дней. При сроках наблюдения до одного года успех терапии не зависит от размера простаты, но

в долгосрочных исследованиях эффективность лечения выше у пациентов с размером простаты < 40 мл. Эффективность альфа-1-адреноблокаторов схожа в различных возрастных группах [8–10].

Монотерапия ингибиторами 5-альфа-редуктазы
Ингибиторы 5-альфа-редуктазы, к которым относятся финастерид и дутастерид, подавляют конверсию тестостерона в дигидротестостерон посредством блокирования фермента 5-альфа-редуктазы. Таким образом инициируется апоптоз эпителиальных клеток простаты, что приводит к уменьшению размера последней на 18–28% в течение 6–12 месяцев от начала лечения. Ряд клинических исследований показал улучшение состояния пациентов с СНМП на фоне терапии ингибиторами 5-альфа-редуктазы в течение двух – четырех лет: сумма баллов по шкале IPSS снизилась на 15–30%, Q_{max} увеличилась на 1,5–2 мл/с. Следует отметить, что финастерид и дутастерид демонстрируют одинаковую эффективность в отношении уменьшения степени выраженности СНМП. Эффективность лекарственных средств указанной группы зависит от изначального размера простаты. В случаях, когда объем предстательной железы < 40 мл, эффект лечения менее выражен [11, 12].

Комбинированная терапия
В настоящее время общепринятой тактикой терапии СНМП считается комбинированное лечение, что обусловлено результатами многоцентровых, рандомизированных, плаце-

боконтролируемых клинических исследований. При наличии у пациента СНМП, вызванных ДГПЖ, целесообразно применение комбинации альфа-адреноблокаторов и ингибиторов 5-альфа-редуктазы. Это позволяет сочетать такие эффекты фармакотерапии, как условно динамический (расслабление гладкой мускулатуры простаты и шейки мочевого пузыря) и статический (уменьшение размеров простаты путем регрессии эпителиальной ткани).

Было проведено несколько рандомизированных клинических исследований, оценивающих эффективность комбинированной терапии в отношении СНМП: VA-COOP, ALFIN, MTOPS, PREDICT, CombAT. Только исследования MTOPS и CombAT продолжались больше года, что позволило оценить относительно долгосрочный эффект комбинированной терапии СНМП, в частности применения ингибиторов 5-альфа-редуктазы. На сегодняшний день доступны результаты четырехлетнего наблюдения MTOPS, двух- и четырехлетнего – CombAT. Эти два протокола заслуживают наибольшего внимания. Клинические исследования VA-COOP, ALFIN и PREDICT не показали преимуществ комбинированной терапии над монотерапией альфа-адреноблокаторами, но они продолжались не более года. Это обстоятельство не позволило выявить долгосрочный эффект приема ингибиторов 5-альфа-редуктазы [13–15].

По результатам исследования MTOPS (n = 3047) риск клинической прогрессии ДГПЖ был существенно меньше при при-

Таблица. Виды СНМП

Симптомы накопления	Симптомы опорожнения	Постмикционные симптомы
Учащенное мочеиспускание	Ослабление струи мочи	Чувство неполного опорожнения мочевого пузыря
Ургентные позывы	Затрудненное мочеиспускание	Подтекание мочи после мочеиспускания
с/без недержания мочи	Прерывистое мочеиспускание	
Ноктурия		

Исходя из того, что у большинства пациентов ведущей причиной СНМП является инфравезикальная обструкция, обусловленная ДГПЖ, в качестве терапии первой линии назначаются альфа-адреноблокаторы, которые способствуют уменьшению выраженности симптомов как накопления, так и опорожнения

еме как финастерида (на 34%), так и доксазозина (на 39%) по сравнению с плацебо. Однако комбинация двух лекарственных препаратов значительно превзошла эти цифры (снижение риска прогрессии на 66%). На фоне терапии финастеридом отмечено снижение суммы баллов по шкале оценки симптомов Американской ассоциации урологов (American Urological Association Symptom Score) на 5,6 балла, доксазозином – на 6,6 балла, финастеридом в сочетании с доксазозином – на 7,4 балла.

Фармакотерапия ингибиторами 5-альфа-редуктазы способствует регрессии СНМП и профилактике осложнений, включая острую задержку мочеиспускания [10]. Среди мужчин с размером предстательной железы > 30 мл у 88,1% пациентов, принимавших финастерид, не отмечено прогрессии ДГПЖ в сравнении с подгруппой плацебо, где этот показатель составил 77,8%. При этом у больных с размером простаты < 30 мл статистически значимого различия в отношении прогрессии ДГПЖ при приеме финастерида по сравнению с плацебо не было (91,4 и 89,1% соответственно). У пациентов с объемом простаты > 30 мл также было выявлено значимое улучшение Q_{max} в среднем на 3,31 мл/с (в группе плацебо на 1,78 мл/с). В подгруппе мужчин с размером предстательной железы < 30 мл статистически значимого улучшения

Q_{max} не отмечалось (3,67 по сравнению с 3,06 мл/с). По итогам наблюдения в подгруппе пациентов с объемом простаты > 30 мл прием финастерида привел к уменьшению объема предстательной железы на 5,79 мл, плацебо – к увеличению на 9,38 мл. У больных с размером простаты < 30 мл в подгруппе терапии финастеридом зарегистрировано увеличение объема железы на 0,28 мл, в подгруппе плацебо – на 7,19. Таким образом, длительный прием финастерида демонстрирует значительную эффективность по сравнению с плацебо в отношении снижения риска прогрессии ДГПЖ у пациентов, чей размер предстательной железы составляет > 30 мл [16].

Согласно результатам двухлетнего наблюдения в рамках крупномасштабного рандомизированного контролируемого исследования CombAT выявлено снижение показателя шкалы IPSS в группе принимавших тамсулозин на 4,3, дутастерид – на 4,9, тамсулозин в сочетании с дутастеридом – на 6,2 балла [8]. По итогам четырех лет наблюдения в рамках того же исследования произошло снижение показателя шкалы IPSS в группе тамсулозина на 3,8, дутастерида – на 5,3, комбинации лекарственных препаратов – на 6,3 балла. В группе пациентов, принимавших тамсулозин, Q_{max} увеличилась на 0,7 мл/с, дутастерид – на 2,0 мл/с, в группе комбинированной терапии – на 2,4 мл/с. У больных, получавших тамсулозин, размер предстательной железы увеличился на 4,6%, а в группе дутастерида и комбинированной терапии (тамсулозин + дутастерид) уменьшился на 28 и 27,3% соответственно [9]. При анализе эффективности комбинированной терапии в зависимости от исходного размера предстательной железы выявлено, что клинические преимущества, выражающиеся в уменьшении тяжести СНМП, в сравнении с монотерапией были продемонстрированы

у пациентов с объемом предстательной железы более 30 мл, но менее 58 мл. При этом надо отметить, что в группе пациентов с объемом простаты более 58 мл значимых улучшений в отношении симптомов накопления и опорожнения отмечено не было [17]. Обобщая результаты приведенных клинических исследований, можно заключить, что комбинированная терапия альфа-адреноблокаторами и ингибиторами 5-альфа-редуктазы более эффективна по результатам относительно долгосрочных наблюдений, в частности двух и четырех лет.

К основным побочным эффектам антиадренергических препаратов относятся головокружение, ортостатическая гипотензия; ингибиторов 5-альфа-редуктазы – снижение либидо, уменьшение объема эякулята. Комбинированная терапия несколько увеличивает частоту побочных эффектов, но при этом серьезные побочные эффекты не были зарегистрированы ни в одной из групп. Частота отказа от лечения была схожа в группах и чаще зависела от продолжительности фармакотерапии [8, 9, 16]. По результатам двух лет наблюдения частота побочных эффектов составила 16% среди пациентов, получавших тамсулозин, 18% – дутастерид, 24% – комбинированную терапию. Однако при этом серьезных побочных эффектов было зарегистрировано < 1% в каждой группе, частота выбывания из протокола CombAT не превышала 5% в каждой из трех групп [8]. После четырех лет лечения только 6% пациентов, получающих комбинированную терапию, прекратили участие в исследовании, сославшись на побочные эффекты терапии. В группах монотерапии тамсулозином и дутастеридом этот показатель составил по 4%. Таким образом, возможные побочные эффекты не являются ключевым моментом при отказе от лечения [9]. С целью уменьшения побочных эффектов об-

суждается вопрос о возможной отмене альфа-адреноблокаторов после успешно проведенной комбинированной фармакотерапии. J. Nickel и соавт., сообщая о первоначальных результатах своего исследования, предположили, что после девяти месяцев комбинированной терапии альфа-адреноблокаторы могут быть отменены без ухудшения симптомов [18].

При выборе терапии следует руководствоваться тяжестью СНМП, обусловленных ДГПЖ, степенью беспокойства, которое симптомы доставляют пациенту, и его предпочтениями. Канадской ассоциацией урологов (Canadian Urological Association, 2010) предложен алгоритм фармакотерапии, предполагающий назначение альфа-адреноблокаторов, ингибиторов 5-альфа-редуктазы или их комбинации в зависимости от степени выраженности СНМП, того беспокойства, которое симптомы доставляют пациенту, а также размеров предстательной железы (рисунок) [19].

Важно отметить, что у ряда пациентов, несмотря на получаемую комбинированную терапию альфа-адреноблокаторами и ингибиторами 5-альфа-редуктазы, персистируют расстройства мочеиспускания. Зачастую при назначении лекарственных препаратов не учитывается то, что СНМП у мужчин не всегда обусловлены гиперплазией предстательной железы. У значительного числа пациентов присутствуют проявления гиперактивного мочевого пузыря. Гиперактивная симптоматика может быть как первичной, так и вторичной вследствие нарушения обменных процессов в детрузоре по причине длительного существования инфравезикальной обструкции. Указанные группы препаратов не оказывают существенного влияния на метаболические процессы в стенке мочевого пузыря. Таким образом, при назначении антиадренергических средств и ингибиторов 5-альфа-редуктазы клинические проявления гиперактивности детрузора сохраняются [20].

Проспективное клиническое исследование TIMES позволило провести сравнительную оценку эффективности антимускариновых препаратов, альфа-адреноблокаторов, комбинированной терапии (альфа-адреноблокаторы + антимускариновые препараты), плацебо. Назначение толтеролина prolonged высвобождения в сочетании с тамсулозином привело к значимому уменьшению эпизодов ургентности, количества микций, эпизодов ноктурии и улучшению показателя шкалы IPSS, в особенности симптомов накопления. В целом 80% пациентов, получавших комбинированную терапию, отметили клиническое улучшение. В группах монотерапии этот показатель составил 71% (тамсулозин) и 65% (толтеролин), в группе плацебо – 62%. Терапия хорошо переносилась пациентами, значимых различий в частоте острой задержки мочеиспускания или увеличении количества остаточной мочи не было. Частота острой задержки мочеиспускания в группе паци-

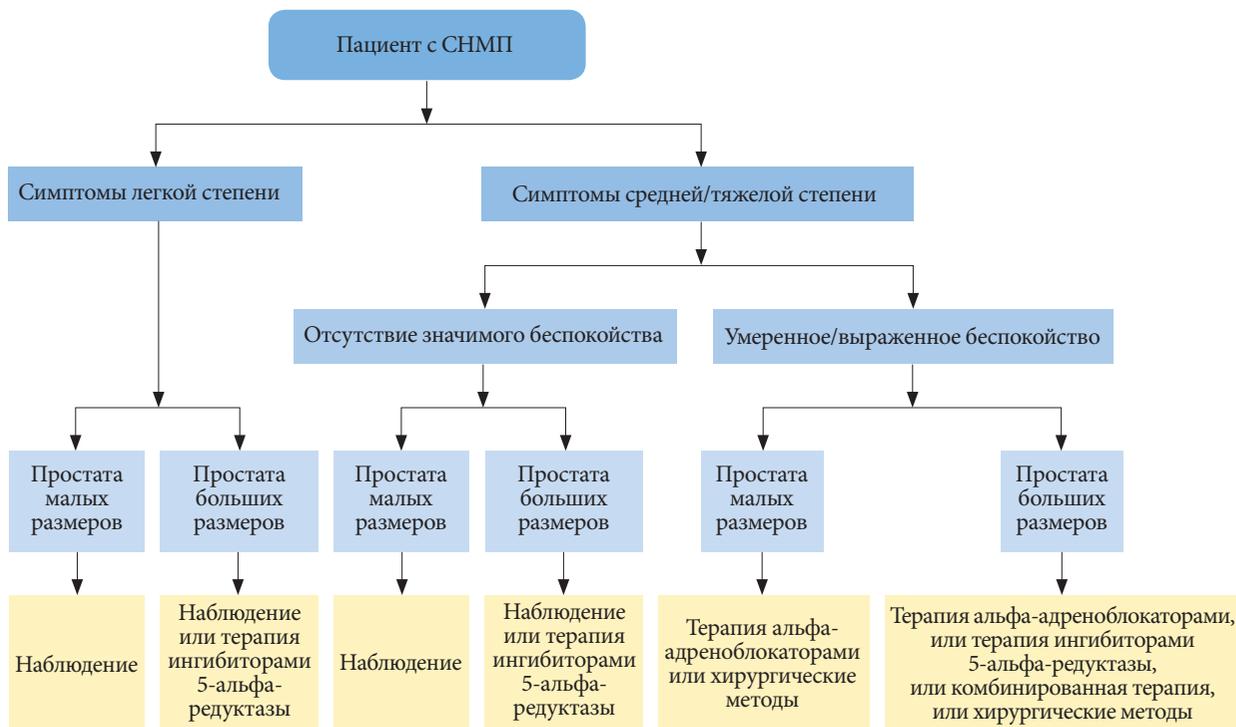


Рисунок. Алгоритм ведения пациентов с СНМП [19]

Рандомизированные плацебоконтролируемые клинические исследования показали достаточную эффективность альфа-адреноблокаторов (улучшение состояния по международной шкале IPSS в среднем на 30–40% и увеличение Q_{\max} на 20–25%), а также удовлетворительную переносимость и безопасность

ентов, принимавших тамсулозин в сочетании с толтероидом, была невелика и составила всего 0,9%. В группах монотерапии – 1,9% (толтероид) и 0% (тамсулозин), плацебо – 1,8% [21]. По истечении 12 недель фармакотерапии только комбинация лекарственных средств значительно улучшала показатели и IPSS, и качества жизни (Quality of Life). Прием тамсулозина снижал общий балл IPSS, но не приводил к значимому улучшению качества жизни пациентов [22]. Таким образом, согласно результатам исследования TIMES, комбинация альфа-адреноблокаторов и М-холинолитиков имела преимущества при лечении пациентов с персистирующими расстройствами мочеиспускания. В настоящее время обсуждается вопрос о возможной комбинации альфа-адреноблокаторов с ингибиторами фосфодиэстеразы

5-го типа при лечении пациентов с СНМП, обусловленных гиперплазией предстательной железы. М. Gacci и соавт. провели метаанализ (n = 278), по результатам которого на фоне комбинированной фармакотерапии по сравнению с монотерапией альфа-адреноблокаторами отмечено улучшение состояния пациентов – снижение суммы баллов по шкале IPSS на 1,8, увеличение международного индекса эректильной функции (International Index of Erectile Function) на 3,6 балла, Q_{\max} – на 1,5 мл/с. Частота побочных эффектов составила 6,8% в группе комбинированной терапии и 5,1% среди получавших антиадренергические препараты. Серьезных побочных эффектов зарегистрировано не было [23].

Комбинированная терапия альфа-адреноблокаторами и ингибиторами 5-альфа-редуктазы снижает риск клинической прогрессии ДГПЖ и позволяет отодвинуть сроки хирургического вмешательства. Однако у ряда пациентов отсутствует ответ на медикаментозное лечение. Возможным объяснением этому может служить гетерогенность патофизиологических механизмов и влияния сопутствующих заболеваний – ожирения и метаболического синдрома. Таким образом, поиск биомаркеров, уточнение патогенеза и создание таргетных препаратов, возможно, позволят персонализировать фар-

макотерапию СНМП и улучшить качество жизни пациентов [24].

Заключение

Современная фармакотерапия располагает широким арсеналом средств для лечения пациентов с СНМП. Комбинированное лечение альфа-адреноблокаторами и ингибиторами 5-альфа-редуктазы демонстрирует удовлетворительную эффективность и безопасность у пациентов с увеличенным размером предстательной железы и высоким риском прогрессии гиперплазии простаты. Эта комбинация превосходит монотерапию при сроках наблюдения более года. Применение антиадренергических препаратов в сочетании с М-холиноблокаторами может рассматриваться как альтернатива в случае персистенции СНМП, обусловленных присутствием гиперактивной симптоматики. В отношении приема альфа-адреноблокаторов и ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа доступны лишь первоначальные результаты краткосрочных наблюдений, что не позволяет полноценно проанализировать эффективность и безопасность этой комбинации. Необходимы дальнейшие долгосрочные клинические исследования, результаты которых позволят усовершенствовать терапию СНМП с целью обеспечения надлежащего качества жизни пациентов. ☺

Литература

1. Michel M., de la Rosette J. Medical treatment of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia // Eur. Urol. Suppl. 2009. Vol. 8. P. 496–503.
2. Coyne K.S., Sexton C.C., Thompson C.L. et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in the USA, the UK and Sweden: results from the Epidemiology of LUTS (EpiLUTS) study // BJU Int. 2009. Vol. 104. № 3. P. 352–360.
3. Irwin D.E., Kopp Z.S., Agatep B. et al. Worldwide prevalence estimates of lower urinary tract symptoms, overactive bladder, urinary incontinence and bladder outlet obstruction // BJU Int. 2011. Vol. 108. № 7. P. 1132–1138.
4. Verhamme K.M., Dieleman J.P., Bleumink G.S. et al. Incidence and prevalence of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in primary care: the Triumph project // Eur. Urol. 2002. Vol. 42. № 4. P. 323–328.
5. Oelke M., Bachmann A., Descalzaud 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.
6. 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.
7. Michel M.C., Vrydag W. Alpha1-, alpha2- and beta-adrenoreceptors in the urinary bladder, urethra and prostate // Br. J. Pharmacol. 2006. Vol. 147. Suppl. 2. P. S88–119.
8. Roehrborn C.G., Siami P., Barkin J. et al. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign pros-



ФЛАГМАН КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ для длительного лечения ДГПЖ*

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ МЕДИЦИНСКОГО ПРЕПАРАТА ФОКУСИН®

Регистрационный номер: ЛС-001633. Международное непатентованное название: тамсулозин. Фармакотерапевтическая группа: α1-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 α1-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: кардиотропная терапия, контроль функции почек, общая поддерживающая терапия, введение объемозамещающих растворов или сосудосуживающих препаратов. Для предотвращения дальнейшей абсорбции тамсулозина возможны промывания желудка, прием активированного угля или осмотического слабительного. Форма выпуска: капсулы с модифицированным высвобождением, 0,4 мг. По 10 капсул в картонной упаковке вместе с инструкцией по применению.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ МЕДИЦИНСКОГО ПРЕПАРАТА ПЕНЕСТЕР®

Регистрационный номер: ЛС-000133. Международное непатентованное название: финастерид. Фармакотерапевтическая группа: 5-α-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 хирургических вмешательств, 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: до настоящего времени не доказаны клинические преимущества применения препарата Пенестер® у пациентов с раком предстательной железы. Пенестер® вызывает уменьшение концентрации сывороточного ПСА приблизительно на 50% у пациентов с ДГПЖ даже при наличии рака предстательной железы. 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: наиболее часто у пациентов встречались импотенция и снижение либидо, хотя частота возникновения данных побочных эффектов постепенно уменьшалась в процессе лечения. Нарушения психики: часто – снижение либидо. Нарушения со стороны половых органов и молочных желез: часто – импотенция. Связь между долгосрочным приемом финастерида и возникновением неоплазии грудной железы у мужчин в настоящее время не установлена (см. полную инструкцию по применению). Передозировка: в настоящее время о случаях передозировки финастерида не сообщалось. Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг. По 30 или 90 таблеток в картонной упаковке вместе с инструкцией по применению.

* McConnell J. D. et al. N. Eng. J. Med. 2003; 349 (25): 2387–2398; Roehrborn C. G. et al. Eur. Urol. 2010; 57 (1): 123–131.

Перед назначением ознакомьтесь с полным вариантом инструкции.

За более подробной информацией обращайтесь в представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция). 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22, тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-16-69, e-mail: info@zentiva.ru, www.zentiva.ru

ZENTIVA
КОМПАНИЯ ГРУППЫ САНОФИ

**ВЕРНЫЙ КУРС
НА МУЖСКОЕ ЗДОРОВЬЕ**

- tatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study // *J. Urol.* 2008. Vol. 179. № 2. P. 616–621.
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. 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.
 11. Naslund M.J., Miner M. A review of the clinical efficacy and safety of 5alpha-reductase inhibitors for the enlarged prostate // *Clin. Ther.* 2007. Vol. 29. № 1. P. 17–25.
 12. Nickel J.C., Gilling P., Tammela T. 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.
 13. Lepor H., Williford W.O., Barry M.J. et al. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group // *N. Engl. J. Med.* 1996. Vol. 335. № 8. P. 533–539.
 14. Debruyne F.M., Jardin A., Colloï D. et al. Sustained-release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. European ALFIN Study Group // *Eur. Urol.* 1998. Vol. 34. № 3. P. 169–175.
 15. Kirby R.S., Roehrborn C., Boyle P. et al. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial // *Urology.* 2003. Vol. 61. № 1. P. 119–126.
 16. Kaplan S.A., Lee J.Y., Meehan A.G. et al. Long-term treatment with finasteride improves clinical progression of benign prostatic hyperplasia in men with an enlarged versus a smaller prostate: data from the MTOPS trial // *J. Urol.* 2011. Vol. 185. № 4. P. 1369–1373.
 17. Montorsi F., Roehrborn C., Garcia-Penit J. et al. The effects of dutasteride or tamsulosin alone and in combination on storage and voiding symptoms in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH): 4-year data from the Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) study // *BJU Int.* 2011. Vol. 107. № 9. P. 1426–1431.
 18. Nickel J.C., Barkin J., Koch C. et al. Finasteride monotherapy maintains stable lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia following cessation of alpha blockers // *Can. Urol. Assoc. J.* 2008. Vol. 2. № 1. P. 16–21.
 19. Nickel J.C., Méndez-Probst C.E., Whelan T.F. et al. 2010 Update: Guidelines for the management of benign prostatic hyperplasia // *Can. Urol. Assoc. J.* 2010. Vol. 4. № 5. P. 310–316.
 20. Abdel-Aziz K.F., Lemack G.E. Overactive in the male patient: bladder, outlet, or both? // *Curr. Urol. Rep.* 2002. Vol. 3. № 6. P. 445–451.
 21. Kaplan S.A., Roehrborn C.G., Rovner E.S. et al. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial // *JAMA.* 2006. Vol. 296. № 19. P. 2319–2328.
 22. Kaplan S.A., Roehrborn C.G., Chancellor M. et al. Extended-release tolterodine with or without tamsulosin in men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: effects on urinary symptoms assessed by the International Prostate Symptom Score // *BJU Int.* 2008. Vol. 102. № 9. P. 1133–1139.
 23. Gacci M., Corona G., Salvi M. et al. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with alpha-blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia // *Eur. Urol.* 2012. Vol. 61. № 5. P. 994–1003.
 24. Bechis S., Otsetov A., Ge R., Olumi A. Personalized medicine for management of benign prostatic hyperplasia // *J. Urol.* 2014. Vol. 192. № 1. P. 16–23.

A Combination Therapy of the Lower Urinary Tract Symptoms in Men: Updated Status

Ye.N. Golubtsova, A.B. Bogdanov, Ye.I. Veliyev

City Clinical Hospital named after S.P. Botkin (Moscow)

Russian Medical Academy of Postgraduate Education

Contact person: Yelena Nikolayevna Golubtsova, engolubtsova@yandex.ru

Opportunities and benefits of a combination therapy of the lower urinary tract symptoms caused by benign prostate hyperplasia are discussed in the paper. It is noted that combined treatment with alpha-adrenoblockers and 5-alpha-reductase inhibitors demonstrates satisfactory efficacy and safety in patients with enlarged prostate and high risk of prostate hyperplasia progression. Anti-adrenergic drugs combined with M-cholinoblockers may be considered as an alternative approach in case of persistent lower urinary tract symptoms caused by overactive symptoms. Only primary results of the short-term observations are currently available regarding administration of alpha-adrenoblockers and, phosphodiesterase type 5 inhibitors which do not allow to fully analyze efficacy and safety of their combined application.

Key words: lower urinary tract symptoms, benign prostate hyperplasia, alpha-adrenoblockers, 5-alpha-reductase inhibitors, M-cholinoblockers, phosphodiesterase type 5 inhibitors