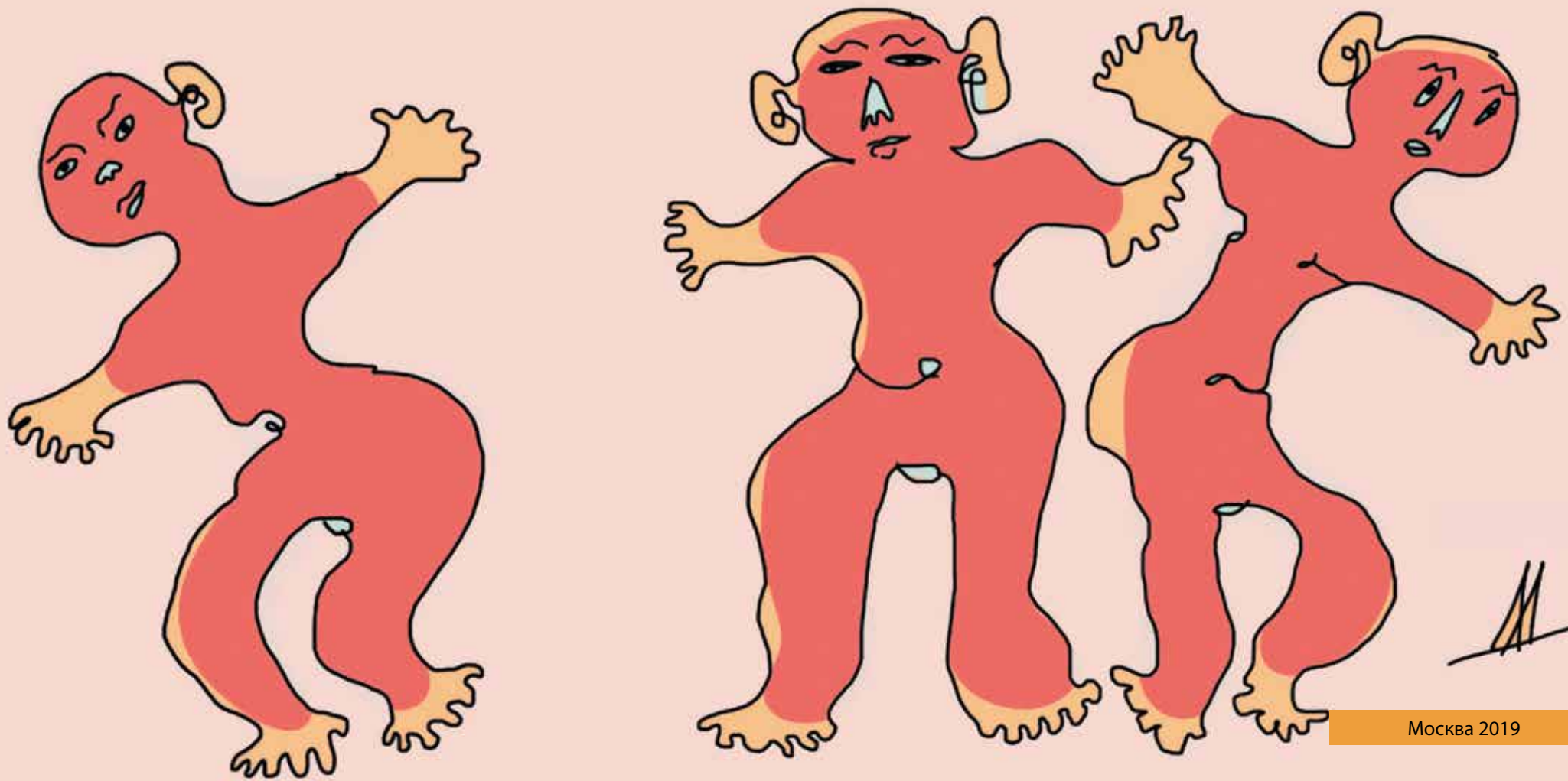


Д.Ю. Пушкарь, П.И. Раснер, А.В. Бормотин, А.О. Васильев

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Методические рекомендации № 17



ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ

Департамент здравоохранения города Москвы

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный
специалист-уролог
Департамента здравоохранения
города Москвы
д.м.н., профессор Д.Ю. Пушкарь

РЕКОМЕНДОВАНО



Экспертным советом по науке
Департамента здравоохранения
города Москвы

«26» мая 2019 года

Д.Ю. Пушкарь

«26» мая 2019 года

Комбинированная терапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы

Методические рекомендации *н 17*

УДК 616.65-006.03-085

ББК 56.9

Учреждение-разработчик: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы», Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Составители: член-корреспондент РАН, профессор Пушкарь Дмитрий Юрьевич; доктор медицинских наук, профессор Раснер Павел Ильич; кандидат медицинских наук Бормотин Алексей Владимирович; кандидат медицинских наук Васильев Александр Олегович.

Рецензенты: Котов С.В., доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии, руководитель университетской клиники урологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Зингеренко М.Б., доктор медицинских наук, заведующий урологическим отделением ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ».

В данных методических рекомендациях подробно изложены вопросы, касающиеся патогенеза, диагностики и лечения, в том числе комбинированного, доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Методические рекомендации адресованы врачам-урологам; врачам общей практики; терапевтам; врачам – специалистам амбулаторных и стационарных медицинских организаций; научным сотрудникам научно-практических (исследовательских) организаций; специалистам медицинских организаций, подведомственных Департаменту здравоохранения города Москвы, участвующих в оказании медицинской помощи урологическим пациентам; студентам; ординаторам; аспирантам медицинских вузов.

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.

Авторы несут персональную ответственность за представленные в учебно-методических рекомендациях данные.

© Д.Ю. Пушкарь, П.И. Раснер,
А.В. Бормотин, А.О. Васильев, 2019
© ИД «АБВ-пресс», 2019

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Методические рекомендации № 17

Москва 2019

Содержание

Список сокращений	5
Введение	6
Эпидемиология и патогенез	7
Симптомы со стороны нижних мочевых путей	8
Диагностика	10
Лечение	11
Комбинированная терапия	15
Популярность медикаментозной терапии в Российской Федерации	22
Сравнение эффективности дутастерида и финастерида	26
Влияние комбинированной терапии на сексуальную функцию	29
Заключение	31
Список литературы	32

Список сокращений

- ГАМП – гиперактивный мочевой пузырь
ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы
ДИ – доверительный интервал
ИВО – инфравезикальная обструкция
иФДЭ5 – ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа
МИЭФ – Международный индекс эректильной функции
НЯ – нежелательные явления
ОЗМ – острая задержка мочеиспускания
ООМ – объем остаточной мочи
ОР – относительный риск
ПЖ – предстательная железа
ПСА – простатический специфический антиген
СНМП – симптомы со стороны нижних мочевых путей
ССН – сердечно-сосудистая недостаточность
ТУР – трансуретральная резекция
ЭД – эректильная дисфункция
5АРИ – ингибиторы 5 α -редуктазы
AUASI (American Urological Association Symptom Index) – Индекс симптомов Американской урологической ассоциации
CombAT (Combination of Avodart and Tamsulosin) – комбинированная терапия аводартом (дутастерид) и тамсулозином
IPSS (International Prostate Symptom Score) – Международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы
MSHQ (Male Sexual Health Questionnaire) – опросник мужского сексуального здоровья
OABSS (Overactive Bladder Severity Score) – шкала оценки симптомов гиперактивного мочевого пузыря
PPBC (Patient Perception of Bladder Condition) – опросник представлений пациента о функции мочевого пузыря
Q_{max} – максимальная скорость мочеиспускания

Введение

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) – наиболее частая причина возникновения симптомов со стороны нижних мочевых путей (СНМП) у мужчин. Это полиэтиологичное заболевание, возникающее вследствие разрастания периуретральной железистой зоны предстательной железы (ПЖ) и приводящее к обструкции нижних мочевыводящих путей. Следствием постепенно нарастающей инфравезикальной обструкции становится вторичное поражение мочевого пузыря. Зачастую к перечисленным выше симптомам при ДГПЖ присоединяется затруднение в начале акта мочеиспускания, более выраженное утром и заставляющее пациентов натуживаться, чтобы начать мочиться. Проявления расстройств мочеиспускания весьма разнообразны.

СНМП встречаются не только при доброкачественном увеличении ПЖ. Достаточно часто они могут наблюдаться при инфекции органов мочевыделительной системы, нейрогенных расстройствах мочеиспускания, раке ПЖ и мочевого пузыря, наличии камней в мочевом пузыре и уретре, а также при меатостенозе и применении лекарственных препаратов, угнетающих сократительную активность детрузора или увеличивающих тонус сфинктера мочевого пузыря.

Эпидемиология и патогенез

Наиболее частыми причинами нарушения мочеиспускания являются:

- инфравезикальная обструкция (ИВО);
- нарушение функции детрузора;
- ишемия.

В основе ИВО чаще всего лежит взаимодействие двух компонентов – статического и динамического. В первом случае происходит увеличение ПЖ в размерах с постепенным сужением просвета мочеиспускательного канала, во 2-м – повышение тонуса гладкомышечных волокон стромы ПЖ и задней уретры, что приводит к дополнительному сужению просвета мочеиспускательного канала.

Проведенные эпидемиологические исследования показывают, что у пациентов, чьи отцы страдали ДГПЖ, риск раннего проявления заболевания выше, чем у остальных. У мужчин моложе 30 лет гистологические признаки ДГПЖ обычно отсутствуют. У мужчин старше 80 лет диагноз ДГПЖ устанавливается в 90 % случаев. Вместе с тем увеличение в размерах ПЖ не всегда сочетается с клиническими проявлениями, в том числе и ИВО.

Более подробно вопросы этиологии СНМП, патогенеза ДГПЖ и распространенности СНМП и ДГПЖ у мужчин представлены нами ранее.

Симптомы со стороны нижних мочевых путей

В настоящее время выделяют 3 группы симптомов:

- расстройства фазы накопления;
- расстройства фазы опорожнения;
- постмиктурические расстройства.

Эпидемиологическое исследование EpiLUTS, проведенное в США, Великобритании и Швеции, с участием более 30 тыс. мужчин и женщин, показало, что до 49 % пациентов мужского пола старше 40 лет сталкивались с симптомами как опорожнения, так и наполнения. При этом СНМП у мужчин отмечались в 72,3 % случаев иногда и в 47,9 % – часто.

Каждая из 3 групп, в свою очередь, состоит из более конкретных симптомов. Условное деление СНМП на описанные группы помогает врачу при первичном осмотре выявить превалирующую симптоматику.

Симптомы наполнения

Учащенное мочеиспускание (поллакиурия) – жалоба пациента, который считает, что мочится слишком часто. Важно понимать, что учащенное мочеиспускание – это субъективная оценка пациентом частоты своих мочеиспусканий. Общеизвестных норм по поводу частоты мочеиспусканий не существует. При этом общее количество мочеиспусканий в сутки обычно ограничивается 8. Этот показатель существенно зависит от объема потребляемой жидкости и основан на норме потребления около 1,5–2,0 л в сутки. Если пациент придерживается диеты с большим потреблением жидкости, эта норма должна быть пересмотрена.

Ноктурия – жалоба пациента, который вынужден просыпаться ночью 1 раз и более для осуществления мочеиспускания. До недавнего времени даже однократное мочеиспускание в ночные часы считалось нарушением. Сегодня большинство исследователей придерживается мнения о том, что для мужчин пожилого и старческого возраста нарушением следует признавать 2 и более ночных мочеиспускания. Большое влияние на выраженность ноктурии, независимо от возраста, имеет питьевой режим в течение 3 ч, предшествующих сну.

Ургентность – внезапный повелительный трудно сдерживаемый позыв к мочеиспусканию, требующий безотлагательных действий. Важно понимать, что эти

действия не всегда подразумевают микцию, хотя в большинстве случаев так оно и есть. К действиям, позволяющим убрать остроту позыва, может быть отнесено увеличение физической активности, приседание, переминание с ноги на ногу и многое другое.

Недержание мочи – любое непроизвольное выделение мочи.

Стрессовое недержание мочи – непроизвольное выделение мочи при физическом усилии, кашле, чихании.

Ургентное недержание мочи – непроизвольное выделение мочи, связанное с повелительным (ургентным) позывом к мочеиспусканию.

Смешанное (комбинированное) недержание мочи – непроизвольное выделение мочи, связанное с повелительными (ургентными) позывами к мочеиспусканию и возникающее также при физическом усилии, кашле, чихании.

Энурез – жалоба на любое непроизвольное выделение мочи, обычно имеющее место во сне. Энурез наблюдается в большинстве случаев у детей (94,5 %), реже у подростков (4,5 %) и иногда у взрослых (около 1 %).

Парадоксальная ишурия – недержание мочи на фоне переполнения мочевого пузыря.

Симптомы опорожнения

Ослабление струи мочи – субъективное ослабление потока мочи, как правило, в сравнении с предыдущими мочеиспусканиями или другими лицами.

Задержка начала мочеиспускания – затруднение в начале мочеиспускания, когда пациент некоторое время тратит для того, чтобы начать микцию.

Прерывистая струя мочи – непроизвольное прерывание струи мочи 1 раз и более во время мочеиспускания.

Натуживание при мочеиспускании – необходимость напряжения мышц передней брюшной стенки для начала мочеиспускания.

Терминальное подкапывание мочи – выделение мочи по каплям в конце мочеиспускания.

Постмикционные симптомы

Ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря – симптом, возникающий после завершения акта мочеиспускания и сопровождающийся ощущением наличия мочи в мочевом пузыре.

Постмикционное подкапывание мочи – непроизвольное подкапывание мочи непосредственно после завершения акта мочеиспускания и выхода из туалета.

Диагностика

Диагностика СНМП основывается на жалобах, анамнезе, данных физикального обследования, лабораторного (анализ мочи, крови, определение уровня простатического специфического антигена (ПСА) сыворотки крови) и инструментального (урофлоуметрия, комплексное уродинамическое исследование, фиброуретроцистоскопия, ультразвуковое исследование, а по показаниям – компьютерная томография органов мочевыделительной системы) методов исследования.

Немаловажная роль в диагностике СНМП отводится заполнению опросника IPSS (International Prostate Symptom Score, Международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы) и дневника мочеиспусканий.

В качестве дифференциальной диагностики проводят неврологическое исследование пациентов.

Лечение

Основная задача лечения больных с СНМП – улучшение качества их жизни, ее выполнение во многом зависит от этиологии расстройств и выраженности симптоматики. В результате анализа полученных в ходе обследования данных может быть принята тактика динамического наблюдения, выбрана медикаментозная терапия или определены показания к хирургическому лечению. Современная стратегия лечения строится на основании сравнения эффективности с потенциальными осложнениями того или иного метода.

При наличии выраженной симптоматики (особенно симптомов фазы опорожнения) и очевидной ИВО выбор должен быть сделан в пользу хирургического вмешательства. В соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества урологов показаниями к хирургическому лечению являются: выраженная ИВО, неэффективность предшествующей медикаментозной терапии, выраженная симптоматика, наличие осложнений ДГПЖ (хроническая почечная недостаточность, камни мочевого пузыря), интермиттирующая макрогематурия, большое количество остаточной мочи (хроническая задержка мочи), рецидивирующая задержка мочи. У таких пациентов СНМП, вероятнее всего, являются следствием ДГПЖ, «золотым стандартом» хирургического лечения которой долгие годы считается трансуретральная резекция (ТУР) ПЖ. Если объем ПЖ $>60 \text{ см}^3$, хирургическое вмешательство выполняется открытым путем (позадилонная или трансвезикальная простатэктомия). В отдельных экспертных клиниках предельный объем ПЖ, подлежащей ТУР, может быть определен в 100 или даже 120 см^3 . Мировой опыт свидетельствует о том, что общее число пациентов с СНМП, нуждающихся в хирургическом лечении, невелико – не более 5–10 %. Только 13 % пациентов до операции не получают лекарственную терапию, а 55 % пациентов после операции в течение года получают медикаментозную терапию. %.

При умеренно выраженных симптомах фазы опорожнения, а также прочих расстройствах качества мочеиспускания предпочтение следует отдавать нехирургическим методам лечения.

В последние годы медикаментозная терапия СНМП находит все более широкое применение. Это связано, с одной стороны, с появлением новых лекарственных препаратов, с другой – с расширением показаний к медикаментозной терапии и одновременной возможностью наблюдения за больными. Алгоритм выбора тактики консервативного лечения СНМП представлен на рис. 1.

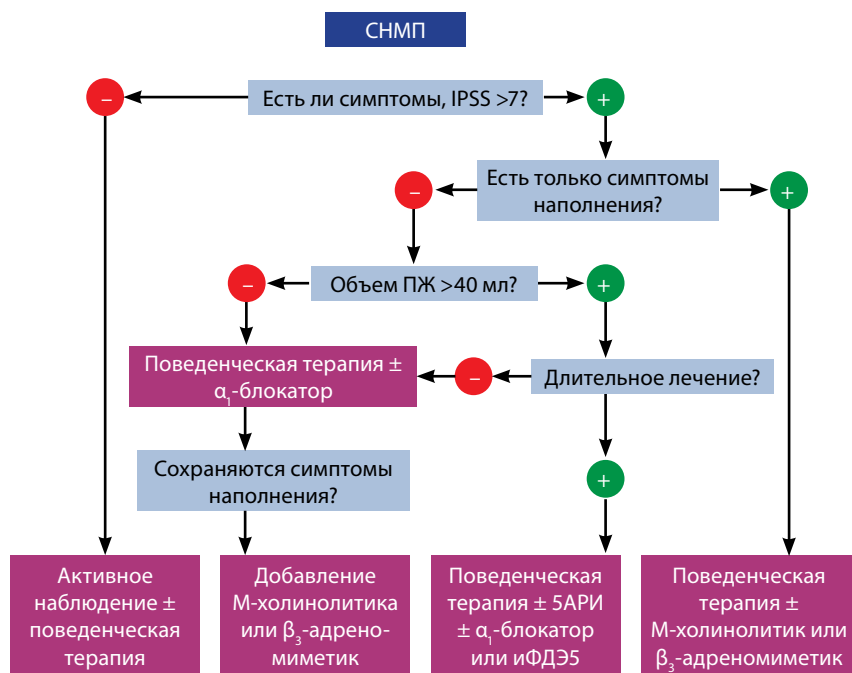


Рис. 1. Алгоритм выбора консервативного лечения у больных с СНМП. 5АРИ – ингибитор 5 α -редуктазы, иФДЭ5 – ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа

Динамическое наблюдение показано пациентам с незначительно выраженной симптоматикой. Составляющими такого лечения являются образование пациента, динамическое наблюдение и рекомендации по изменению образа жизни (поведенческая терапия). Нередко такой подход считают первым этапом каскада мероприятий, многим мужчинам предлагают проводить его на разных стадиях обследования.

Медикаментозное лечение

В настоящее время медикаментозная терапия СНМП у мужчин чаще включает α -адреноблокаторы (для расслабления гладкой мускулатуры ПЖ, простатической уретры и шейки мочевого пузыря), ингибиторы 5 α -редуктазы (5АРИ) (для контроля риска прогрессирования ДГПЖ и симптомов за счет объема ПЖ), ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (иФДЭ5), значительно реже – агонисты β_3 -адренорецепторов, антагонисты мускариновых рецепторов, так как считается, что они могут быть связаны с развитием острой задержки мочеиспускания (ОЗМ). Так, согласно результа-

там канадского популяционного исследования, α -адреноблокаторы назначались в 69,95 % случаев, 5АРИ – в 26,6 %, фитотерапия – в 2 % и М-холиноблокаторы – только в 2,7 %. Монотерапию применяли чаще, чем комбинированную терапию (87,6 и 12,4 % соответственно, $p < 0,001$), и ингибиторы мускариновых рецепторов назначали в наименьшем проценте случаев у 1 120 мужчин с СНМП на фоне ДГПЖ. В Европе и США монотерапию α -адреноблокаторами, по данным различных авторов, назначали в 60–90 % случаев, а 5АРИ – в 10–15 % наблюдений в аналогичной группе. В.Т. Helfand и соавт. в эпидемиологическом исследовании, проведенном в США, показали, что из 7,32 млн пациентов, обратившихся в медицинские учреждения с симптомами гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП) в возрасте 45 лет и старше, лекарственную терапию получили только 17,1 % мужчин и 28,6 % женщин ($p < 0,001$).

Учитывая прогрессирующий характер данного заболевания, медикаментозную терапию СНМП следует проводить длительно (иногда в течение всей жизни пациента). В зависимости от превалирования симптомов фазы опорожнения или накопления медикаментозная терапия может существенно различаться. Монотерапия лекарственными препаратами широко освещена в клинических рекомендациях, сводные данные по каждой группе препаратов представлены в таблице.

Резюме и рекомендации по консервативной монотерапии СНМП

Лекарственные препараты	УД/СР
α-адреноблокаторы	
Эффективнее плацебо в уменьшении выраженности СНМП (по шкале IPSS) и увеличении Q_{\max}	1a
Алфузозин, теразозин и доксазозин статистически значимо повышают риск развития сосудистых НЯ по сравнению с плацебо, а также повышают риск развития синдрома интраоперационной вялости радужной оболочки	1a
Чаще вызывают эякуляторную дисфункцию, чем плацебо	1a
Показаны мужчинам при СНМП умеренной и тяжелой степени	Сильная
Ингибиторы 5α-редуктазы	
После 2–4 лет приема уменьшают показатель шкалы IPSS примерно на 15–30 %, объем ПЖ – на 18–28 % и увеличивают Q_{\max} на 1,5–2,0 мл/с	1a
Замедляют прогрессирование заболевания, снижая риск ОЗМ и оперативного лечения. Вследствие медленного начала действия подходят только для длительной терапии (не менее 12 мес с перспективой многолетнего применения. Применение коротких курсов ингибиторов 5 α -редуктазы не оправдано)	1b

Наиболее важные НЯ связаны с сексуальной функцией и включают снижение либидо, ЭД и реже расстройства эякуляции, такие как ретроградная эякуляция, невозможность достижения эякуляции и снижение объема эякулята	1b
Показаны мужчинам с СНМП умеренной и тяжелой степени и увеличенной ПЖ (> 40 см ³)	Сильная
Следует информировать пациентов об отсроченном улучшении симптомов на фоне проводимой терапии	Сильная
Антагонисты мускариновых рецепторов	
Уменьшают urgency, urgency недержание мочи и частоту мочеиспусканий в дневное время	2
Монотерапия сопровождается увеличением ООМ, но ОЗМ редко встречается при исходном ООМ <150 мл	2
Показаны мужчинам с СНМП умеренной или тяжелой степени, у которых преобладают накопительные симптомы	Сильная
При ООМ ≥ 150 мл не рекомендуется использовать	Слабая
Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа	
Улучшают показатели шкалы IPSS и МИЭФ, но не влияют на Q _{max}	1a
У 59,8 % пациентов, принимавших тадалафил 1 нед, и у 79,3 % больных, получавших тадалафил 4 нед, показатель шкалы IPSS снизился на ≥3 баллов	1b
При объединенном анализе показано небольшое, но статистически значимое улучшение медианы Q _{max} у пациентов, получавших тадалафил, по сравнению с плацебо	1b
Показаны пациентам с СНМП умеренной или тяжелой степени с ЭД и без нее	Сильная
Агонисты β3-адренорецепторов	
Мирабегрон эффективен в уменьшении выраженности симптомов ГАМП, включая учащенное мочеиспускание, urgency недержание мочи и urgency	2
Показаны мужчинам с СНМП умеренной и тяжелой степени, которых беспокоят преимущественно накопительные симптомы	Сильная

Примечание. УД – уровень доказательности; СР – степень рекомендации; Q_{max} – максимальная скорость мочеиспускания; НЯ – нежелательные явления; ЭД – эректильная дисфункция; ООМ – объем остаточной мочи; МИЭФ – Международный индекс эректильной функции.

В данных методических рекомендациях мы сделали акцент на комбинированной терапии СНМП.

Комбинированная терапия

Комбинация ингибиторов 5 α -редуктазы и α -адреноблокаторов

Действие 5АРИ основывается на снижении активности тканевых факторов роста и активации апоптоза, что при длительном применении способствует уменьшению размеров ПЖ и снижению выраженности статического компонента ИВО. В основе механизма действия α -адреноблокаторов лежит расслабление гладкой мускулатуры шейки мочевого пузыря и уретры вследствие блокады α_1 -адренорецепторов и устранения динамического компонента ИВО. При этом действие α -адреноблокаторов сказывается вскоре после начала лечения, в то время как при применении 5АРИ для наступления клинической эффективности требуется несколько месяцев. Очевидно, комбинированное назначение препаратов двух различных фармакологических групп позволяет оказывать воздействие на сложные механизмы патогенеза СНМП и способствовать существенному улучшению качества жизни больных ДГПЖ. В ряде клинических исследований проведена оценка сочетанного применения финастерида с алфузозином, доксазозином или terazозином и дутастерида в комбинации с тамсулозином. Традиционная комбинированная терапия α -адреноблокаторами в сочетании с 5АРИ может проводиться любыми из перечисленных выше препаратами. Следует также упомянуть, что в настоящее время в аптечной сети доступен препарат, в котором подобное сочетание реализовано в 1 таблетке – Дуодарт. Этот препарат содержит стандартную дозу тамсулозина 0,4 мг и дутастерида 0,5 мг.

Повышенный интерес к комбинированному лечению ДГПЖ обусловлен результатами ранее проведенных исследований – МТОПС (длительность наблюдения 4 года) и CombAT (комбинированная терапия аводартом (дутастерид) и тамсулозином), доказавших, что комбинированная терапия эффективнее любого из вариантов монотерапии в уменьшении выраженности симптомов и улучшении максимальной скорости мочеиспускания (Q_{max}), она превосходит монотерапию α -блокаторами по снижению риска развития ОЗМ и хирургического вмешательства. В исследовании МТОПС риск прогрессирования ДГПЖ на фоне комбинированной терапии финастеридом и доксазозином оказался на 66 % ниже, чем в группе плацебо, а вероятность оперативного вмешательства была ниже на 67 %. Результаты 4-летнего комбинированного назначения ингибитора обоих типов 5АРИ – дутастерида и суперселективного α -адреноблокатора тамсулозина (исследование CombAT) показали, что общий риск прогрессирования ДГПЖ снизился на 41 %, вероятность развития ОЗМ – на 68 %, а необходимость

оперативного вмешательства – на 71 %. Следует отметить, что CombAT – единственное в своем роде исследование, включавшее пациентов высокого риска прогрессии ДППЖ. В MTOPS и CombAT было доказано однозначное преимущество длительной комбинированной терапии над монотерапией 5АРИ или α -адреноблокатором по всем исследуемым параметрам – динамике СНМП, показателю качества жизни и риску прогрессирования заболевания. Причем эффективность комбинированной терапии была доказана для всех пациентов, включенных в исследование, независимо от исходных данных (первоначальной степени тяжести симптомов, исходного объема ПЖ, предыдущей терапии, возраста пациента, исходного значения ПСА и других факторов).

Это оптимальная медикаментозная терапия для пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания: пациенты со среднетяжелыми и тяжелыми симптомами ДППЖ, с выраженным увеличением ПЖ в размерах и относительно высоким показателем уровня ПСА в сыворотке крови ($>1,4$ – $1,6$ нг/мл). До начала лечения необходимо оговорить с пациентом длительность терапии – более 12 мес. У больных с умеренно выраженными СНМП может обсуждаться возможность последующей отмены α -адреноблокатора.

Комбинация антагонистов мускриновых рецепторов и α -адреноблокаторов

Одним из перспективных направлений медикаментозного лечения СНМП является комбинированное назначение α -адреноблокатора и средств с антимускариновой активностью, особенно это касается фазы накопления. Первый класс препаратов эффективно устраняет симптомы ИВО, в то время как 2-й способен значительно снизить выраженность накопительных расстройств.

Немногочисленные работы по комбинированному назначению этих препаратов освещают опыт применения доксазозина, тамсулозина и теразозина с оксibuтинином, солифенацином и толтероидом. Такое лечение может быть рекомендовано пациентам со средней и тяжелой симптоматикой, с преимущественным наличием симптомов фазы накопления и/или при неэффективности монотерапии α -адреноблокаторами у больных с сочетанными симптомами. В настоящее время опубликованы данные ряда исследований, посвященных эффективности, переносимости и безопасности комбинированной терапии $\alpha 1$ -блокаторами и антагонистами мускариновых рецепторов у мужчин, в частности солифенацина и тамсулозина.

S.A. Kaplan и соавт. в 2009 г. опубликовали данные двойного слепого плацебо-контролируемого исследования VICTOR, в котором оценивали безопасность и переносимость комбинированной терапии солифенацина 5 мг и тамсулозина 0,4 мг у мужчин с резидуальными симптомами ГАМП после монотерапии тамсулозином в те-

чение 12 нед. В исследовании были рандомизированы 398 (1:1) мужчин в возрасте 45 лет и старше в группы «солифенацин и тамсулозин» ($n = 203$) и «плацебо и тамсулозин однократно» ($n = 195$), из них закончили исследование 167 и 174 пациента в обеих группах соответственно. К особенностям этого исследования можно отнести возраст участников: 5 % мужчин были в возрасте 65 лет и старше и 19 % пациентов – 75 лет и старше, большинство из них имели сопутствующие заболевания. В исследование были включены пациенты, принимавшие в течение 4 нед тамсулозин и имевшие резидуальные симптомы: 8 и более мочеиспусканий, 1 эпизод ургентности и более в течение 24 ч, IPSS ≥ 13 , PPBC (Patient Perception of Bladder Condition, опросник представлений пациента о функции мочевого пузыря) ≥ 3 , $Q_{\max} \geq 5$ мл/с, объем выделенной мочи ≥ 200 мл. Критериями исключения являлись: участие пациентов в других исследованиях и прием антимускариновых препаратов в течение 30 дней до начала исследования, рецидивирующая инфекция мочевых путей в течение последнего года, операции на ПЖ, прием 5АРИ последние 3 мес и повышение ПСА > 10 нг/мл. Продолжительность исследования составила 18 нед, включая 2-недельный период наблюдения после окончания терапии. Клиническую эффективность оценивали по основному показателю – изменению частоты мочеиспусканий за 24 ч через 12 нед, зафиксированному по данным 3-дневного дневника мочеиспускания, а также дополнительным показателям – изменению от исходного количества эпизодов ургентности, баллам по шкале PPBC, интенсивности ургентности и общего балла IPSS.

В результате, согласно данным дневника мочеиспускания, в обеих группах по окончании терапии по сравнению с исходным состоянием было отмечено статистически значимое снижение частоты мочеиспусканий и эпизодов ургентности. Однако межгрупповые различия на 12-й неделе лечения были достоверны только в отношении динамики ургентности – примерно на 1 эпизод в сутки меньше в группе пациентов, принимавших тамсулозин в комбинации с солифенацином, по сравнению с группой плацебо плюс тамсулозин ($-2,18$ и $-1,10$, $p < 0,001$). Анализ данных по окончании лечения по сравнению с исходным состоянием между показателями опросников IPSS, PPBC, UPS не выявил статистических различий в обеих группах. В то же время по подшкале наполнения IPSS было отмечено достоверное снижение частоты ургентных позывов на 12-й неделе лечения в группе комбинированной терапии по сравнению с группой контроля. Побочные эффекты были редкими, включая случаи ОЗМ, средний ООМ от исходного увеличился незначительно, задержка мочи наблюдалась у 7 (3 %) пациентов, из них 3 потребовалась интермиттирующая катетеризация мочевого пузыря в группе «солифенацин + тамсулозин». В группе «плацебо плюс тамсулозин» не отмечено случаев задержки мочеиспускания, средний ООМ от исходного уменьшился – 13,5 мл. Таким образом, исследование показало хорошую переносимость

солифенацина мужчинами с резидуальными симптомами ГАМП на фоне монотерапии тамсулозином со снижением эпизодов ургентности у данной группы пациентов.

Дальнейшие исследования комбинированной терапии солифенацином и тамсулозином были проведены на большем числе пациентов с более длительным периодом наблюдения. N. Masumogi и соавт. изучили дополнительный эффект солифенацина в дозах 5 и 2,5 мг у мужчин с ДГПЖ и резидуальными симптомами ГАМП после монотерапии тамсулозином в 12-недельном нерандомизированном исследовании без группы плацебо. Авторы выявили, что симптомы наполнения мочевого пузыря и качество жизни пациентов значительно улучшались после добавления к лечению солифенацина. В исследовании не была отмечена зависимость эффективности терапии от дозы солифенацина, а также серьезные побочные явления, включая ОЗМ.

P. van Kerrebroeck и соавт. сообщили о длительном использовании комбинированной терапии (солифенацин и тамсулозин) с сохранением симптоматического ответа и низкой частотой ОЗМ. У мужчин с накопительными симптомами умеренной/тяжелой степени и ООМ <150 мл улучшение качества жизни связано с уменьшением выраженности симптомов на фоне указанной комбинации препаратов по сравнению с плацебо и монотерапией α 1-блокаторами. При комбинированной терапии α -блокаторами и антагонистами мускариновых рецепторов наиболее частым побочным эффектом оказалась ксеростомия. В ряде исследований показано клинически незначимое увеличение ООМ и низкий риск развития ОЗМ.

Комбинация ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа и α -адреноблокаторов

В настоящее время иФДЭ5 являются препаратами первой линии фармакотерапии ЭД, частота и степень выраженности которой, по мнению ряда авторов, имеют доказанный возрастассоциированный характер. Проведенные эпидемиологические исследования указывают на взаимосвязь между СНМП и ЭД. Так, по результатам анкетирования 5 тыс. мужчин в возрасте от 30 до 80 лет выявлено сочетание СНМП и ЭД у 72,2 % пациентов и лишь у 27,7 % участников опроса СНМП не сопровождалась ЭД.

R. Rosen и соавт. обнаружили, что выраженность СНМП у пациентов связана с частотой ЭД, эякуляторной дисфункцией и снижением сексуальной активности. Патогенез ЭД и СНМП, обусловленный ДГПЖ, связан с функционированием сосудистого модулятора – оксида азота (NO) в органах мужской мочеполовой системы, а также

возможностью оксида азота вовлекаться в процессы ингибирования рефлексов спинного мозга и нейротрансмиссии в уретре, ПЖ и мочевом пузыре.

К.Т. McVary и соавт. провели оценку сравнительной эффективности комбинированной терапии у пациентов ($n = 107$) с СНМП и ЭД. Полученные данные показали, что комбинация двух препаратов приводила к улучшению показателей по шкале IPSS (в среднем на 1,8 (3,7–0,0) балла; $p = 0,05$) и МИЭФ (в среднем на 3,6 (3,1–4,1) балла; $p < 0,0001$), а также показателя Q_{\max} (в среднем на 1,5 (0,9–2,2) мл/с; $p < 0,0001$) по сравнению с монотерапией.

Безопасность и эффективность комбинированной терапии (тамсулозин 0,4 мг и варденафил 10 мг) по сравнению с монотерапией тамсулозином 0,4 мг у пациентов с СНМП, обусловленными ДГПЖ, была оценена в работе М. Гасси и соавт. Проведенное исследование выявило статистически значимые различия по показателям Q_{\max} ($p = 0,034$), снижения выраженности СНМП ($p = 0,039$) и улучшения эректильной функции ($p = 0,030$) в течение 12 нед терапии. Серьезных побочных эффектов в ходе работы не отмечено.

На фоне комбинированной терапии иФДЭ5 и α -адреноблокаторами происходит уменьшение ирритативной и обструктивной симптоматики, снижение среднего показателя по шкале IPSS, повышение Q_{\max} , улучшение эректильной функции и, как следствие, качества жизни пациентов. С учетом высокой распространенности расстройств мочеиспускания и ЭД комбинированная терапия может считаться перспективным направлением медикаментозной терапии.

Комбинация ингибиторов 5 α -редуктазы и ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа

Сочетание 5АРИ и иФДЭ5 в лечении оправдано у тех пациентов с СНМП, которые опасаются возникновения побочных осложнений, связанных с эректильной функцией. В двойное слепое плацебоконтролируемое рандомизированное исследование, оценивающее сексуальную функцию у пациентов с СНМП на фоне комбинированной терапии (тадалафил 5 мг и финастерид 5 мг ежедневно), были включены 695 пациентов. У всех обследованных показатель по шкале IPSS составил ≥ 13 баллов, объем ПЖ ≥ 30 см³. В течение 26 нед пациенты получали комбинацию тадалафил 5 мг + финастерид 5 мг (основная группа) и плацебо + финастерид 5 мг (контрольная группа). Проведенное исследование показало, что в основной группе сумма баллов по шкале IPSS снизилась на 5,5 балла, а в контрольной – на 4,5 балла. Показатель шкалы МИЭФ не менялся в контрольной группе и был выше в основной. Учитывая данный факт, авторы пришли к выводу о том, что данная комбинированная терапия может быть рекомендована сексуально активным пациентам при наличии критериев

прогрессирования заболевания. Регистрируемые нежелательные явления (НЯ) практически не отличались по группам и имели либо легкую, либо среднюю степень тяжести.

Главным недостатком комбинированной терапии 5АРИ и иФДЭ5 является ее стоимость.

Комбинация агонистов β_3 -адренорецепторов и α -адреноблокаторов

В настоящее время для лечения симптомов наполнения мочевого пузыря возможно назначение агонистов β_3 -адренорецепторов. Мирабегрон является первым селективным агонистом β_3 -адренорецепторов, вошедших в клиническую практику и разрешенных для лечения симптомов ГАМП в Европе, Японии, Канаде и России. Экспериментально доказано, что мирабегрон расслабляет гладкую мускулатуру мочевого пузыря человека за счет блокирования β_3 -адренорецепторов, 95 % которых представлено в мочевом пузыре. В Японии проведено мультицентровое (21 центр) рандомизированное открытое контролируемое исследование по оценке эффективности и безопасности агониста β_3 -адренорецепторов (мирабегрон) при симптомах ГАМП, сохраняющихся на фоне лечения α -блокаторами (тамсулозин) у мужчин с ИВО. В исследование были включены мужчины 50 лет и старше, имевшие ИВО, urgentные эпизоды по крайней мере 1 раз в неделю, значение по шкале OABSS (Overactive Bladder Severity Score, шкала оценки симптомов ГАМП) ≥ 3 , получавшие терапию тамсулозином в течение 8 нед и больше. Критериями исключения стали ООМ >100 мл, $Q_{\max} < 5$ мл. Пациенты были случайным образом распределены на группы, в которых в течение 8 нед назначали терапию тамсулозином 0,2 мг в день или комбинацию тамсулозин 0,2 мг и мирабегрон 50 мг в день. Эффективность лечения оценивали по общему баллу шкалы OABSS, IPSS, QoL (Quality of Life Scale, шкала оценки качества жизни), Q_{\max} . Оценка безопасности включала изменение ООМ и регистрацию побочных эффектов. С января 2012 по сентябрь 2013 г. было рандомизировано 94 пациента, из них 76 завершили лечение по протоколу. Средний возраст пациентов составил $74,5 \pm 8,2$ года, продолжительность предшествующей терапии тамсулозином – 779 ± 118 дней и средний объем ПЖ – $34,2 \pm 16,2$ мл. Анализ результатов показал, что изменение общего балла OABSS, частоты urgentных эпизодов, дневного мочеиспускания, показателя по подшкале симптомов наполнения IPSS и QoL на 8-й неделе были статистически значительно выше в группе комбинированной терапии. Достоверное увеличение ООМ было отмечено в группе комбинированной терапии, задержка мочи наблюдалась только у 1 пациента. Авторами не выявлено связи между размерами ПЖ и увеличением количества остаточной мочи у пациентов, принимавших комбинированную терапию.

Комбинация антагонистов мускариновых рецепторов и агонистов β_3 -адренорецепторов

Эффективность и безопасность комбинированной терапии мирабегроном и солифенацином были оценены в ходе рандомизированного двойного слепого исследования с ранжированием дозы II фазы (Symphony). В исследование, проведенное в 141 клиническом центре в 20 странах Европы, были включены пациенты старше 18 лет (всего 1 306 человек, из которых 66,4 % женского пола). Пациенты были рандомизированы в 1 из 12 групп: 6 групп комбинированной терапии (солифенацин 2,5; 5 или 10 мг в сочетании с мирабегроном 25 или 50 мг), 5 групп монотерапии (солифенацин 2,5; 5 или 10 мг либо мирабегрон 25 или 50 мг) и 1 группа плацебо. В ходе проведенного анализа было показано, что по сравнению с монотерапией солифенацином в дозе 5 мг все комбинации с солифенацином в дозе 5 или 10 мг значительно улучшали показатели объема мочеиспускания. В 3 группах комбинированной терапии была значительно ниже частота мочеиспускания по сравнению с терапией солифенацином в дозе 5 мг, изменения находились в диапазоне от $-0,80$ (95 % ДИ $-1,39...-0,22$) до $-0,98$ (95 % ДИ $-1,68...-0,27$). Значительно снижали частоту эпизодов ургентности по сравнению с солифенацином в дозе 5 мг 5 комбинаций из 6, изменения находились в диапазоне от $-0,98$ (95 % ДИ $-1,78...-0,18$) до $-1,37$ (95 % ДИ $-2,03...-0,70$). Не было отмечено дозозависимых тенденций в развитии побочных эффектов между группами.

Учитывая многообразие возможностей медикаментозной терапии расстройств мочеиспускания у мужчин, не всегда просто выбрать единственно правильное решение. Пациентам, которым проводится консервативная терапия по поводу СНМП с применением α -адреноблокаторов, антагонистов мускариновых рецепторов, иФДЭ5 или комбинации лекарственных препаратов, для оценки эффективности лечения показано проведение обследования через 4–6 нед после начала приема препаратов. При отсутствии побочных эффектов и наличии эффективности от проводимой терапии лечение следует продолжить и контролировать его через 6 мес, далее ежегодно при условии, что не наступает ухудшения симптомов и не возникает абсолютных показаний к хирургическому лечению. При осмотре пациентов следует оценить показатель IPSS, провести урофлоуметрию и измерить ООМ. Заполнение дневника мочеиспусканий используется для оценки эффективности лечения пациентов с преобладанием накопительных симптомов или ночной полиурии.

Пациентам, которые принимают 5АРИ, необходимо проходить обследование через 12 нед и спустя 6 мес для оценки эффективности лечения и определения побочных эффектов. Кроме того, им следует регулярно проводить исследование уровня ПСА сыворотки крови.

Популярность медикаментозной терапии в Российской Федерации

Проспективное мультицентровое эпидемиологическое исследование «Особенности симптомов нижних мочевых путей у мужчин Московского региона» было проведено на материалах, полученных с 1 апреля по 31 мая 2017 г. при анонимном анкетировании 525 мужчин, проживающих в Москве и обратившихся к урологу с жалобами на расстройство мочеиспускания. Респонденты отвечали на вопросы специально разработанного опросника, включавшего 140 пунктов. Среди прочих показателей регистрировали длительность и характер проводимой медикаментозной терапии. Средний возраст пациентов составил 64,2 года. При этом 3/4 респондентов были старше 58 лет, а четверть – старше 70 лет. Наиболее многочисленной оказалась группа в возрасте 60–70 лет – 241 (45,9 %) пациент. В возрасте менее 50 лет пребывали 29 (5,5 %) человек. Группы старше 70 и 50–60 лет оказались примерно равны по количеству опрошенных – 131 (25 %) и 124 (23,6 %) респондента соответственно.

Ту или иную медикаментозную терапию получали 419 из 525 (79,8 %) респондентов. На рис. 2 показана популярность назначений различных групп препаратов для лечения расстройств мочеиспускания у опрошенных нами мужчин. Очевидно, что наиболее часто используемыми препаратами являются α -адреноблокаторы – 65 % всех назначений. Другие группы препаратов используются пациентами существенно реже. На 2-м месте по популярности стоит комбинированная медикаментозная терапия – 25,5 %. Вместе с вопросами о характере получаемой пациентами терапии отдельное внимание было уделено особенностям лечения, которое они проходили в прошлом.

Интересна закономерность, согласно которой в группах пациентов, использующих α -адреноблокаторы и 5АРИ, большая часть больных продолжала их применять, и лишь немногие отказались от них. Противоположная ситуация сложилась в группах М-холинолитиков, иФДЭ5, растительных препаратов и биологически активных добавок, а также в подгруппе комбинированной медикаментозной терапии. В этих группах процент пациентов, прекративших прием, превышал процент продолжающих использовать.

Мы рассчитали удельный вес каждого из препаратов в общем объеме назначений (рис. 3).

Тамсулозин занимает позицию самого популярного медикамента для лечения СНМП и занимает 44,5 % всех назначений. Ни одному из прочих препаратов или групп препаратов не удалось преодолеть отметку 10 % от общего объема назначений. Растительные экстракты и биологически активные добавки занимают рекордно низкий

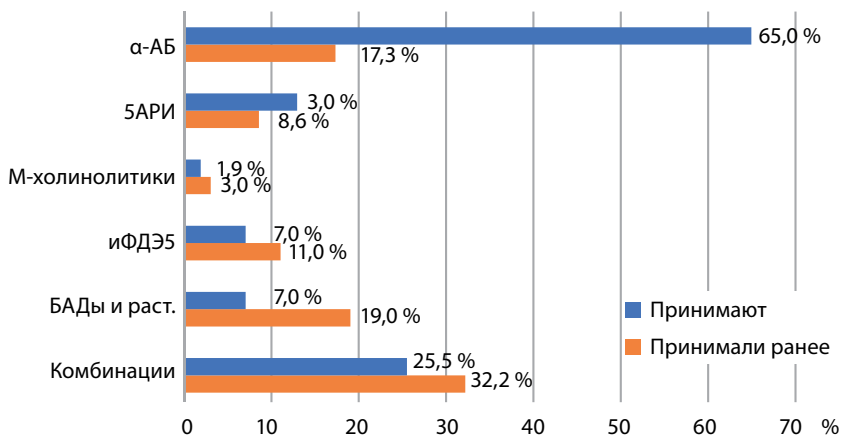


Рис. 2. Популярность назначений препаратов (по группам) для лечения СНМП среди участников исследования. α-АБ – α-адреноблокаторы; БАДы – биологически активные добавки; раст. – растительные препараты

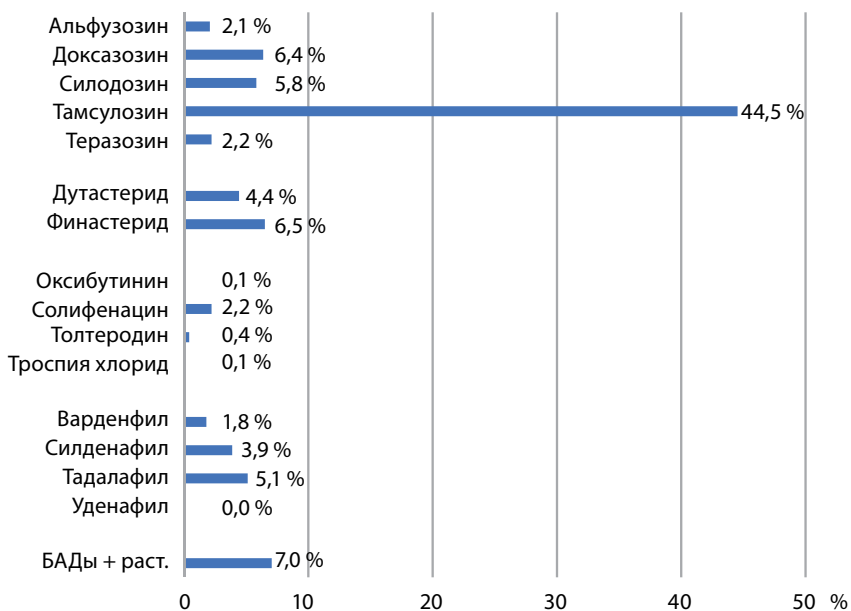


Рис. 3. Процент назначений различных препаратов для лечения пациентов с СНМП, назначавшихся как в режиме монотерапии, так и в комбинациях. БАДы – биологически активные добавки; раст. – растительные препараты

процент от объема назначенных препаратов – 7 %. Прогрессивное снижение их популярности в последние годы является убедительным доказательством популяризации мнения Российского общества урологов и Европейской ассоциации урологов, более 10 лет настаивающих на необоснованности подобных назначений у пациентов с СНМП.

Комбинированная медикаментозная терапия у пациентов с СНМП с недавних пор стала одним из самых бурно обсуждаемых и перспективных направлений. Множественный характер жалоб диктует необходимость одновременного назначения 2 и более лекарственных препаратов. В нашем исследовании частота применения комбинированного лечения уступает только монотерапии α -адреноблокаторами. На рис. 4 показана частота назначения того или иного комбинированного лечения в процентах у наших респондентов. Наиболее популярной комбинацией ожидаемо стали α -адреноблокаторы и 5АРИ. На 2-м месте комбинация α -адреноблокаторов и иФДЭ5. Имеется тенденция к отказу пациентов от сочетаний М-холинолитиков с любыми препаратами. Аналогичная закономерность прослеживается и в отношении

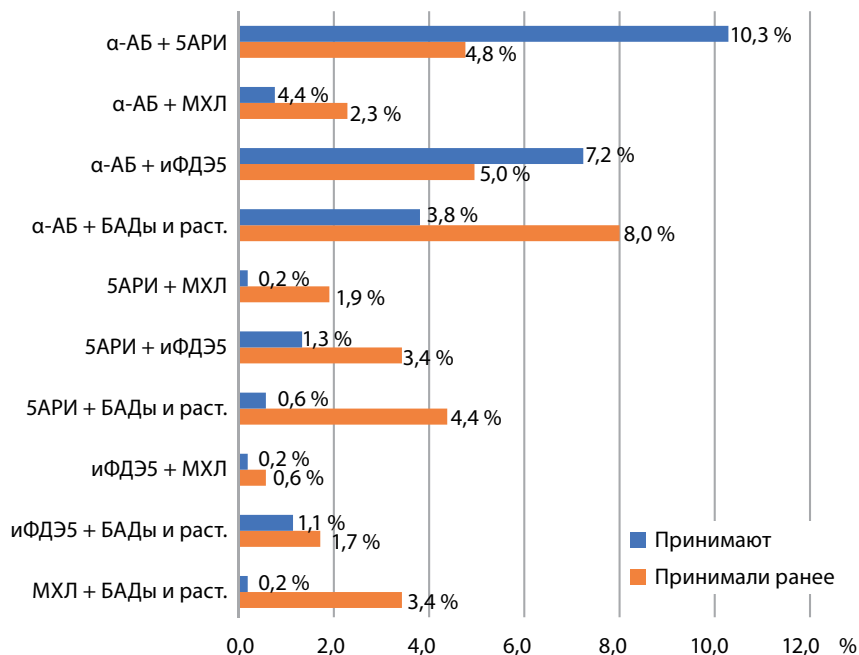


Рис. 4. Популярность различного вида комбинированной терапии среди участников исследования в процентах. α -АБ – α -адреноблокаторы; МХЛ – М-холинолитики

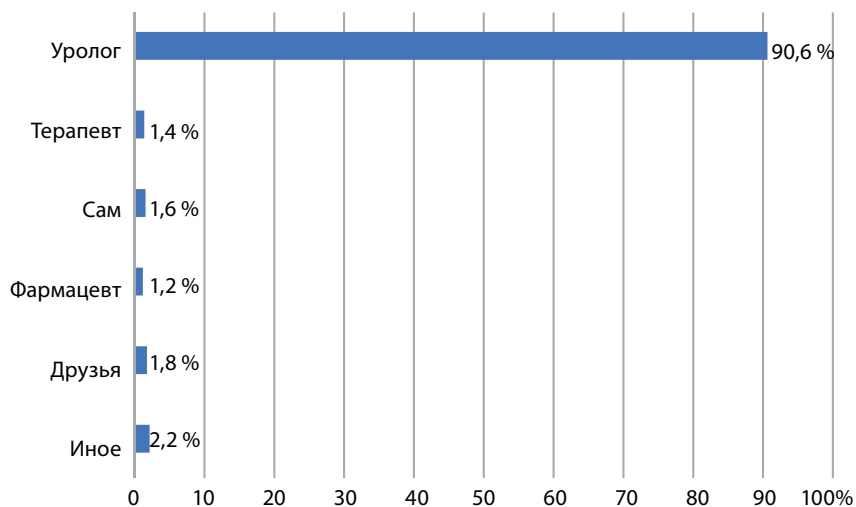


Рис. 5. Кто назначал лекарственную терапию пациентам, участвовавшим в исследовании

растительных препаратов. Увеличение числа пациентов зарегистрировано только в отношении 2 наиболее популярных упомянутых выше комбинаций.

Анализируя причины недавней высокой популярности растительных экстрактов у больных СНМП/ДГПЖ, статистики объясняли этот феномен массовым бесконтрольным приобретением этих препаратов в аптеках без согласования, а иногда и вопреки назначениям врача. Безрецептурный отпуск, низкая цена и активная реклама приводились как наиболее вероятные объяснения. В рамках нашего исследования всем пациентам, принимавшим лекарственную терапию, был задан вопрос о том, кто это лечение назначил. Оказалось, что по совету друзей, фармацевтов в поликлиниках или по собственному выбору препараты принимали суммарно не более 3,5 % пациентов. В 90,6 % случаев назначения выполнял врач-уролог (рис. 5).

Этот факт является убедительным доказательством увеличившегося за последние годы авторитета врача-специалиста и более ответственного отношения к своему здоровью со стороны московских пациентов.

Сравнение эффективности дутастерида и финастерида

Механизм действия ингибиторов 5АРИ при ДППЖ основан на препятствии превращению тестостерона в его более активный метаболит – дигидротестостерон, ответственный за увеличение ПЖ. Среди доступных иФДЭ5 в настоящее время в клинической практике применяют финастерид, избирательно ингибирующий изоформу 2 5АРИ, а также дутастерид, ингибирующий наряду с изоформой 2 более широко представленную изоформу 1. В приведенных клинических исследованиях дутастерид превосходит финастерид по ряду показателей, в частности в большей степени уменьшает риск ОЗМ и необходимость хирургического вмешательства, приводит к более значительному снижению выраженности симптомов по шкале IPSS и более быстрому уменьшению объема ПЖ.

В двойном слепом плацебо-контролируемом сравнительном исследовании дутастерида и финастерида было показано, что снижение уровня дигидротестостерона более выражено при назначении дутастерида (0,5 мг), чем финастерида (5 мг). Уровень дигидротестостерона в крови снижался в среднем на $94,7 \pm 3,3$ % в группе дутастерида и на $70,8 \pm 18,3$ % – в группе финастерида ($p < 0,001$). В 2-летнем плацебо-контролируемом исследовании дутастерид снижал объем ПЖ на 26 %, а за 4 года лечения дутастеридом индекс AUASI (American Urological Association Symptom Index, индекс симптомов Американской урологической ассоциации) улучшился на 6,4 балла, в то время как прием финастерида в течение 4 лет приводил к уменьшению объема ПЖ лишь на 18 %, а индекс AUASI – на 3,3 балла. В проспективном наблюдательном исследовании, проведенном J.A. Nagerty и соавт., за 3 мес терапии дутастеридом значительно большее число пациентов отметило уменьшение СНМП по сравнению с группой пациентов, принимавших финастерид.

Частота развития ОЗМ и риска хирургического вмешательства в течение 12 мес терапии 5АРИ была оценена в исследовании M.M. Issa и соавт. Спустя 5 мес лечения риск ОЗМ был значительно ниже у пациентов, принимавших дутастерид, по сравнению с теми, кто принимал финастерид (5,3 и 8,3 % соответственно). Риск хирургического вмешательства в группе пациентов, принимавших дутастерид, составил 1,4 %, в то время как в группе пациентов, принимавших финастерид, – 3,4 % ($p = 0,0745$). Схожие результаты были получены в исследовании J.G. Kuiper и соавт., в которое вошли 11822 мужчины, принимавшие дутастерид, и 5782 мужчины, принимавшие финастерид (в обеих группах большинство пациентов получало комбинированную терапию в сочетании с α -блокаторами). У пациентов, которые принимали дутастерид,

риск хирургического вмешательства по сравнению с больными, принимавшими финастерид, был ниже (относительный риск (ОР) 0,75; 95 % ДИ 0,56–0,99). Различия сохранялись при стратификации по моно- и комбинированной терапии (ОР 0,73; 95 % ДИ 0,54–0,98 для монотерапии и ОР 0,85; 95 % ДИ 0,74–0,97 для комбинированной терапии).

Сравнительная эффективность финастерида и дутастерида в сочетании с α -адреноблокаторами в отношении уровня ПСА была изучена Y.H. Choi и соавт. В ходе проведенного исследования было показано, что прием дутастерида приводил к более выраженному снижению уровня ПСА ($p = 0,02$) и объема ПЖ ($p = 0,052$). Ретроспективный анализ данных 288 пациентов, принимавших комбинированную терапию (тамсулозин + дутастерид/финастерид) на протяжении 24 мес, показал значительные темпы снижения объема ПЖ и ПСА (в обеих группах к концу 3-го месяца применения). Сравнение между двумя группами продемонстрировало значительную разницу для показателя шкалы IPSS, Q_{\max} и объема ПЖ в группе пациентов, принимавших дутастерид. По окончании 6 мес терапии исследуемые показатели достоверно не различались между группами.

Метаанализ, проведенный в 2017 г. T. Yin и соавт., включал данные 29094 пациентов. Целью исследования стало определение эффективности и безопасности дутастерида по сравнению с финастеридом. Полученные сведения продемонстрировали значительное снижение показателя шкалы IPSS в группе пациентов, принимавших дутастерид, по сравнению с группой пациентов, принимавших финастерид (средневзвешенная разница $-1,80$; 95 % ДИ $-2,90 \dots -0,11$). Различия Q_{\max} (средневзвешенная разница $0,76$; ДИ $-0,67 \dots 2,00$) и объема ПЖ (средневзвешенная разница $-7,6$; ДИ $-21,0 \dots 6,6$) были статистически незначимыми. По данным метаанализа, безопасность 2 препаратов не различалась (коэффициент риска $5,81$; 95 % ДИ $0,45-1,40$).

Для изучения влияния препаратов 5-АРИ на сердечно-сосудистые риски проводили исследования, которые дали противоречивые результаты. В 2 крупных рандомизированных контролируемых исследованиях дутастерида выявлено повышение частоты сердечно-сосудистых осложнений. В одном исследовании, включавшем 6729 пациентов, у мужчин, принимавших дутастерид, за 4 года наблюдения выявлено повышение риска сердечно-сосудистой недостаточности (ССН) по сравнению с группой плацебо (0,7 % против 0,4 %). В другом исследовании обнаружен повышенный риск развития ССН у пациентов, принимавших дутастерид в комбинации с тамсулозином (0,9 %) и тамсулозин (0,6 %), по сравнению с мужчинами, принимавшими только дутастерид (0,2 %). Механизм действия ингибиторов 5α -редуктазы на риск развития ССН до конца не изучен. Некоторые исследователи предполагают наличие обратной зависимости между уровнем ДГТ и риском сердечно-сосудистых заболеваний.

В то же время Y.K. Loke и соавт. провели когортное популяционное исследование, целью которого явилась оценка безопасности дутастерида и финастерида. Из каждой группы пациентов, включенных в исследование, финальному анализу были подвергнуты данные 72 622 лиц. Исследуемые группы были сопоставимы по демографическим характеристикам, профилю коморбидных заболеваний и сопутствующей терапии. За весь период наблюдения зафиксирован 3 001 случай госпитализации в связи с развившейся ССН, из которых 1 487 случаев среди пациентов, принимавших дутастерид, 1 514 случаев – у больных, принимавших финастерид. Проведенный анализ показал, что риск возникновения ССН в обеих группах не различался (ОР 0,98; 95 % ДИ 0,88–1,08). Кроме того, не выявлено различий риска острого инфаркта миокарда (ОР 0,94; 95 % ДИ 0,82–1,08) и инсульта (ОР 1,03; 95 % ДИ 0,88–1,20). При учете случаев летального исхода различий также не выявлено (ОР 1,04; 95 % ДИ 0,98–1,09). Более того, анализ подгрупп не показал повышенного риска развития ССН у пациентов, принимавших 5АРИ в сочетании с α -адреноблокаторами (ОР 0,95; 95 % ДИ 0,84–1,09), по сравнению с теми, кто принимал 5АРИ в качестве монотерапии (ОР 0,98; 95 % ДИ 0,83–1,14). Интересным явился факт снижения риска острого инфаркта миокарда у пациентов, принимавших дутастерид или финастерид в комбинации с α -адреноблокаторами (ОР 0,85; 95 % ДИ 0,71–1,02), по сравнению с пациентами, принимавшими только 5АРИ в качестве монотерапии (ОР 1,27; ДИ 1,02–1,57).

Таким образом, проведенное исследование показало, что прием дутастерида не увеличивает риск развития ССН по сравнению с финастеридом, а в комбинации с α -адреноблокаторами снижает риск развития острого инфаркта миокарда.

Влияние комбинированной терапии на сексуальную функцию

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов комбинированная терапия α -блокаторами в сочетании с 5АРИ показана пациентам с СНМП умеренной и тяжелой степени и повышенным риском прогрессирования заболевания (объем ПЖ ≥ 40 см³). Вместе с тем опасения, обусловленные возможностью развития у данной категории пациентов сексуальной дисфункции на фоне приема комбинированной терапии, ограничивают ее широкое применение.

Данные о влиянии 5АРИ и других препаратов для лечения ДГПЖ на сексуальную функцию противоречивы, поскольку описывают субъективные ощущения пациентов и не позволяют количественно оценить степень выраженности расстройства эректильной функции. Разработанный опросник мужского сексуального здоровья MSHQ (Male Sexual Health Questionnaire) позволяет оценить не только отдельные аспекты сексуальной дисфункции, такие как эрекция и эякуляция, но и уровень сексуальной активности, наличие сексуального влечения и беспокойства в связи с сексуальной дисфункцией и удовлетворенностью от полового акта.

В 2018 г. были опубликованы данные (последующий анализ проспективного рандомизированного исследования) двойного слепого плацебо-контролируемого исследования по оценке степени влияния комбинированной терапии (дутастерид 0,5 мг и тамсулозин 0,4 мг) на либидо у сексуально активных мужчин с СНМП. В исследование, проведенное в 51 центре Европы и Австралии, были включены мужчины в возрасте не моложе 50 лет, ведущие активную половую жизнь и планирующие продолжать ее в течение последующих 4 нед, с подтвержденным диагнозом ДГПЖ (показателем по шкале IPSS1 ≥ 2 баллов, объемом ПЖ ≥ 30 см³) и уровнем общего ПСА 1,5–10 нг/мл (на момент скрининга). Из исследования были исключены пациенты, которым ранее проводилось лечение ДГПЖ, за исключением приема 5АРИ; больные с уровнем общего ПСА >10 нг/мл; пациенты с раком ПЖ. С учетом дизайна в исследование были включены 489 больных (243 в основной группе и 246 в группе плацебо). Оценка первичных результатов включала изменение сексуальной функции за год (при помощи опросника MSHQ). Последующий анализ оценивал показатели опросника MSHQ через 1, 3, 6 и 9 мес от начала лечения. Кроме того, просчитан риск развития НЯ, связанных с проводимой терапией.

Проведенный анализ показал, что прием комбинированной терапии сопровождался статистически значимым снижением общего балла по шкале MSHQ по сравнению с группой плацебо спустя 12 мес терапии – 8,7 балла против 0,7 балла. Спустя 1, 3, 6 и 9 мес терапии у мужчин, принимавших комбинированную терапию, снижение

показателя MSHQ было также более выраженным, чем на фоне приема плацебо. Процент пациентов, у которых за 12 мес отмечено повышение показателя MSHQ, был ниже в основной группе, чем в группе плацебо, а процент пациентов со снижением показателя MSHQ, наоборот, выше. Средние показатели MSHQ (отдельно для эрекции и эякуляции) ухудшились после окончания лечения в обеих группах. Показатель удовлетворения от полового акта уменьшился в основной группе, тогда как в группе плацебо он остался без изменения. В то же время межгрупповые различия в степени ухудшения эрекции спустя 1, 3, 6, 9 и 12 мес были статистически незначимыми. Необходимо отметить, что у мужчин старшей возрастной группы заинтересованность в сохранении качества эякуляции обычно невелика, а эректильной функции – существенно выше.

Уменьшение СНМП было более выраженным в основной группе, а снижение показателя IPSS статистически значимо отличалось в 2 группах спустя 3, 6 и 12 мес; снижение ВП (BPH Impact Index) – спустя 12 мес и снижение PPMS (Patient Perception of Study Medication questionnaire) – через 0,5, 1, 3, 6, 9 и 12 мес лечения.

Нежелательные явления на фоне проводимой терапии, в том числе связанные с сексуальной функцией, чаще регистрировались в основной группе (33 % против 14 %). Спустя 12 мес лечения такие НЯ не разрешились у 85 мужчин группы пациентов, принимавших комбинированную терапию, и у 37 группы плацебо. Через полгода после окончания приема препарата у 37 (44 %) пациентов НЯ разрешились в основной группе и 7 (23 %) – в группе плацебо. Неразрешившиеся НЯ в основном были представлены расстройствами эякуляции (5 случаев в группе плацебо и 23 – в основной группе) и снижением либидо (6 случаев в группе плацебо и 12 – в основной группе). Количество неразрешившихся случаев нарушения эрекции не отличалось в 2 группах (12 и 13 случаев соответственно). Данный факт может предполагать, что терапия 5АРИ не вызывает персистирующей ЭД. У 1 пациента основной группы и 2 пациентов группы плацебо в ходе проводимого исследования диагностирован рак ПЖ. Частота НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы не отличалась в 2 группах.

Ухудшение показателя MSHQ на фоне приема комбинированной терапии в основном происходило за счет эякуляторного компонента (снижение объема эякулята, ретроградная эякуляция, отсутствие эякуляции). Темпы снижения показателя стабилизировались к 6 мес терапии, после этого показатель практически не менялся.

Имеющиеся сегодня данные о влиянии 5АРИ на ЭД во многом основаны на спонтанных сообщениях о НЯ: на них могут оказывать влияние возраст, прием сопутствующих препаратов, субъективные ощущения пациентов и мнение врачей, наличие коморбидных заболеваний и методы сбора информации. Кроме того, следует учитывать, что ЭД прогрессирует с возрастом, и развитие этого состояния у некоторых мужчин можно проследить только в длительных катамнестических исследованиях; прогрессирование ЭД может быть связано не с терапией, а с естественным снижением эректильной функции на фоне старения.

Заключение

Современная урология ставит перед собой цель обеспечить высокое качество жизни пациентов. В связи с этим особое внимание уделяется лечению тех урологических состояний, которые существенно ухудшают качество жизни больных. За последние десятилетия прогноз при СНМП и ДППЖ стал значительно более благоприятным. Это связано с внедрением препаратов, воздействующих на этиопатогенетические механизмы развития и прогрессирования болезни, и малоинвазивных оперативных технологий (ТУР и др.) при этих состояниях в повседневную клиническую практику.

Полиэтиологичность СНМП ставит поиск оптимального пути избавления пациентов от этих проблем в ряд особо сложных задач современной урологии. Большое значение имеет детальное обследование, выделение превалирующих жалоб, уточнение причин их возникновения и индивидуальный подбор методов лечения. В настоящее время не существует стандартного метода лечения СНМП, подходящего для любого больного. Выбор метода лечения должен осуществляться врачом индивидуально, с учетом всех сопутствующих факторов (медицинских и социальных) и при активном участии самого пациента. Последующие исследования должны быть направлены на создание алгоритма, предназначенного для отбора пациентов к проведению комбинированной терапии СНМП.

Список литературы

1. Касян Г.Р., Ходырева Л.А., Дударева А.А. и др. Комбинированное лечение симптомов нижних мочевых путей у мужчин. Медицинский совет 2016;5:84–90.
2. Мартов А.Г., Ергаков Д.В. Патогенетическая терапия доброкачественного объемного увеличения предстательной железы на фоне гиперплазии ее переходной зоны. Эффективная фармакотерапия 2017;34:38–46.
3. Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И., Котенко Д.В. и др. Особенности симптомов нижних мочевыводящих путей у мужчин Московского региона. Результаты эпидемиологического исследования. Урология 2018;3:20–8.
4. Раснер П.И., Газимиев М.А., Гаджиева З.К. и др. Расстройства мочеиспускания у мужчин: методические рекомендации №6. М.: ООО «ИД «АБВ-пресс», 2017. 35 с.
5. Abrams P, Kelleher C., Staskin D. et al. Combination treatment with mirabegron and solifenacin in patients with overactive bladder: efficacy and safety results from a randomised, double-blind, dose-ranging, phase 2 study (Symphony). Eur Urol 2015;67(3):577–88.
6. 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;362(13):1192–202.
7. Araujo A.B. Kupelian V., Page S.T. et al. Sex steroids and all-cause and cause-specific mortality in men. Arch Intern Med 2007;167(12):1252–60.
8. Athanasopoulos A., Chapple C., Fowler C. et al. The role of antimuscarinics in the management of men with symptoms of overactive bladder associated with concomitant bladder outlet obstruction: an update. Eur Urol 2011;60:94–105.
9. Bishr M., Boehm K., Trudeau V. et al. Medical management of benign prostatic hyperplasia: Results from a population-based study. Can Urol Assoc J 2016;10(1–2): 55–9.
10. Choi Y.H., Cho S.Y., Cho I.R. The different reduction rate of prostate-specific antigen in dutasteride and finasteride. Korean J Urol 2010;51(10):704–8.
11. Cornu J.N., Cussenot O., Haab F. et al. A wide-spread population study of actual medical management of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia across Europe and beyond official clinical guidelines. Eur Urol 2010; 58:450–6.
12. Cui Y., Zong H., Yang C. et al. The efficacy and safety of mirabegron in treating OAB: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. Int Urol Nephrol 2014;46: 275–84.

13. Debruyne F, Barkin J, van Erps P. et al. Efficacy and safety of long-term treatment with the dual 5 alpha-reductase inhibitor dutasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2004;46:488–494.
14. DeLamater J. D., Sill M. Sexual desire in later life. *J Sex Res* 2005;42:138–49.
15. Drake M.J., Sokol R., Coyne K. et al. Responder and health-related quality of life analyses in men with lower urinary tract symptoms treated with a fixed-dose combination of solifenacin and tamsulosin oral-controlled absorption sistem: results from the NEPTUNE study. *BJU Int* 2016;117(1):165–72.
16. Drobnis E.Z., Nangia A.K. 5alpha-Reductase Inhibitors (5ARIs) and Male Reproduction. *Adv Exp Med Biol* 2017;1034:59–61.
17. Favilla V., Russo G.I., Privitera S. et al. Impact of combination therapy 5-alpha reductase inhibitors (5-ARI) plus alpha-blockers (AB) on erectile dysfunction and decrease of libido in patients with LUTS/BPH: a systematic review with meta-analysis. *Aging Male* 2016;19(3):175–81.
18. Gacci M. Vardenafil improves urodynamic parameters in men with spinal cord injury: results from a single dose, pilot study. *J Urol* 2007;178(5):2040–3.
19. 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;12(1):129–38.
20. Gravas S., Melekos M.D. Male lower urinary tract symptoms: how do symptoms guide our choice of treatment? *Curr Opin Urol* 2009;19(1):49–54.
21. Hagerty J.A., Ginsberg P., Harkaway R. A prospective, comparative study of the onset of symptomatic benefit of dutasteride versus finasteride in men with benign prostatic hyperplasia in everyday clinical practice. Poster presented at: the Annual Meeting of the American Urological Association; May 8–13, 2004; San Francisco, Calif. Poster 1353.
22. Helfand B.T., Evans R.M., McVary K.T. A comparison of the frequencies of medical therapies for overactive bladder in men and women: analysis of more than 7.2 million aging patients. *Eur Urol* 2010;57(4):586–91.
23. Issa M.M., Runken M.C., Grogg A.L., Shah M.B. A large retrospective analysis of acute urinary retention and prostate-related surgery in BPH patients treated with 5-alpha reductase inhibitors: dutasteride versus finasteride. *Am J Manag Care* 2007;13 Suppl 1:10–6.
24. Kaplan S.A., McCammon K., Fincher R. et al. Antimuscarinics for treatment of storage lower urinary tract symptoms in men: a systematic review. *Int J Clin Pract* 2011;65:487.
25. Kaplan S.A., McCammon K., Fincher R. et al. Safety and tolerability of solifenacin add-on therapy to alpha-blocker treated men with residual urgency and frequency. *J Urol* 2009;182(6):2825–30.

26. Kuiper J.G., Bezemer I.D., Driessen M.T. et al. Rates of prostate surgery and acute urinary retention for benign prostatic hyperplasia in men treated with dutasteride or finasteride. *BMC Urol* 2016;16(1):53.
27. La Torre A., Giupponi G., Duffy D. et al. Sexual Dysfunction Related to Drugs: a Critical Review. Part V: alpha-Blocker and 5-ARI Drugs. *Pharmacopsychiatry* 2016;49:3–13.
28. Loke Y.K., Ho R., Smith M. et al. Systematic review evaluating cardiovascular events of the 5-alpha reductase inhibitor – Dutasteride. *J Clin Pharm Ther.* 2013;38(5): 405–15.
29. Masumori N., Tsukamoto T., Yanase M. et al. The add-on effect of solifenacin for patients with remaining overactive bladder after treatment with tamsulosin for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Adv Urol.*, 2010:205251.
30. 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;349:2387–98.
31. 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;338:557–63.
32. Miner M., Rosenberg M.T., Perelman M.A. Treatment of lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia and its impact on sexual function. *Clin Ther* 2006;28(1):13–25.
33. Nickel J.C. Comparison of clinical trials with finasteride and dutasteride. *Rev Urol* 2004;6 (Suppl 9):31–9.
34. Oelke M., Kirschner-Hermanns R., Thiruchelvam N., Heesakkers J. Can we identify men who will have complications from benign prostatic obstruction (BPO)? ICI-RS 2011. *Neurourol Urodyn* 2012;31:322.
35. Oelke M., Bachmann A., Descazeaud 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;64:118–40.
36. 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;57:123.
37. Roehrborn C.G., Manyak M.J., Palacios-Moreno J.M. et al. A prospective randomised placebo-controlled study of the impact of dutasteride/tamsulosin combination therapy on sexual function domains in sexually active men with lower urinary tract symptoms (LUTS) secondary to benign prostatic hyperplasia (BPH). *BJU Int* 2018; 121:647–58.

38. 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;57:123–31.
39. Rosen R., Altwein J., Boyle P. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol* 2003;44: 637–49.
40. Rosen R.C., Wei J.T., Althof S.E. BPH Registry and Patient Survey Steering Committee. Association of sexual dysfunction with lower urinary tract symptoms of BPH and BPH medical therapies: results from the BPH Registry. *Urology* 2009;73(3):562–6.
41. Sexton C.C., Coyne K.S., Kopp Z.S. The overlap of storage, voiding and postmicturition symptoms and implications for treatment seeking in the USA. *BJU Int* 2009;103 (Suppl 3):12–23.
42. Skeldon S.C., Macdonald E.M., Law M.R. et al. Cardiovascular safety of utasteride. *J Urol* 2017;197 (5):1309–14.
43. Takasu T., Ukai M., Sato S. et al. Effect of (R)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-4'-{2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl} acetanilide (YM178), a novel selective beta³-adrenoceptor agonist, on bladder function. *Pharmacol Exp Ther* 2007;321(2):642–7.
44. Van Kerrebroeck P., Haab F., Angulo J.C. et al. Efficacy and safety of solifenacin plus tamsulosin OCAS in men with voiding and storage lower urinary tract symptoms: results from a phase 2, dose-finding study (SATURN). *Eur Urol* 2013;64:398.
45. Wein A.J., Kavoussi L.R., Partin A.W., Peters C.A. *Campbell-Walsh Urology*. 11 ed. Elsevier, 2016.
46. Yeap B.B., Alfonso H., Chubb S.A. et al. In older men an optimal plasma testosterone is associated with reduced all-cause mortality and higher dihydrotestosterone with reduced ischemic heart disease mortality, while estradiol levels do not predict mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(1):E9–18.
47. Yin T. Qiao Z., Li Y. et al. Comparisons of the Efficacy and Safety of Finasteride and Dutasteride for Benign Prostatic Hyperplasia: A Network Meta-Analysis. *Am J Ther* 2017;24(5):e517 – e523.

Пушкарь Дмитрий Юрьевич, **Раснер** Павел Ильич,
Бормотин Алексей Владимирович, **Васильев** Александр Олегович

Комбинированная терапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы

Методические рекомендации № 17

Редактор-корректор: *И.В. Иванова*

Дизайн: *Е.В. Степанова*

Верстка: *О.В. Гончарук*

Обложка: *М. Пушкарь*

Подписано в печать 04.04.2019 г.

Формат 148 × 210 мм

Гарнитура GaramondNarrowC

Печать офсетная.

Тираж 3000 экз.

Отпечатано в типографии

ООО «Юнион Принт»

Заказ № 190788-190790

ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»
109443, Москва, Каширское ш., 24, стр. 15
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
E-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru