

## НОВОЕ В ТЕРАПИИ СИМПТОМОВ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРОСТАТЫ

Проф. Т. И. ЕРМОЛЕНКО

*Харьковский национальный медицинский университет, Украина*

**Проанализированы изменения медикаментозной терапии симптомов нижних мочевых путей, связанных с доброкачественной гиперплазией простаты. Представлены новые препараты и медикаментозные комбинации.**

*Ключевые слова: симптомы нижних мочевых путей, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, адrenoблокаторы, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, комбинированная терапия.*

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) представляет собой пролиферативный процесс стромальных и эпителиальных элементов простаты, который очень часто встречается у мужчин в возрасте старше 60 лет [1–3]. Клинические проявления данного заболевания включают симптомы нижних мочевых путей, острую или хроническую задержку мочи, инфекцию мочевых путей, уросепсис, гематурию и хроническую почечную недостаточность. Результаты исследования MTOPS продемонстрировали, что при интервале наблюдения 4 года симптомы прогрессируют у 14% пациентов, задержка мочеиспускания — у 2%, тогда как развитие инфекционных осложнений отмечается у 1% больных [4]. В недавнем исследовании E. A. Platz et al., включившем наблюдение около 12 лет за более 25 тысячами пациентов, средний возраст которых составил 57,3 года, были тщательно изучены особенности прогрессии симптомов ДГПЖ. Уровень прогрессии в сторону выраженных симптомов составил 44,9 на 1000 мужчин в год. Показатели заболеваемости и прогрессии резко повышались с возрастом пациентов [5].

Ныне стратегия медикаментозной терапии основывается не только на коррекции симптомов нижних мочевых путей (СНМП), гематурии или осложнений ДГПЖ (инфекция мочевых путей), но и на предотвращении прогрессии данного заболевания. Современные медикаментозные подходы подробно описаны во многих гайдлайнах (EAU, AUA, NICE) и включают широкий спектр препаратов, которые используются в виде моно- или комбинированной терапии. Мы проанализировали основные изменения существующих рекомендаций и новые фармакологические аспекты лечения ДГПЖ за последние пять лет.

### АЛЬФА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

*Тамсулозин* остается основным селективным блокатором альфа-1А-адренорецепторов. Недавно

в клиническую практику введены новые препараты, включающие силодозин и нафтопидил.

*Силодозин* является относительно новым препаратом (блокатор альфа-1А-рецепторов), который продемонстрировал свою эффективность в купировании не только обструктивных симптомов, но и симптомов накопления. В работе T. Yamanishi et al., посвященной изучению уродинамических эффектов силодозина, было показано, что признаки гиперактивности мочевого пузыря исчезали у 40% пациентов, еще у 35% больных отмечалось значительное улучшение через 1–12 мес терапии. Уменьшение проявлений обструкции зафиксировано в 56% случаев. Через год 44% пациентов продолжали прием силодозина [6].

Среди побочных эффектов данного препарата обращает на себя внимание высокий уровень ретроградной эякуляции (до 28%). Интересно, что в одном из исследований эякуляторные проблемы, связанные с приемом силодозина, ассоциировались со значительным улучшением в плане коррекции СНМП без возрастания риска других побочных эффектов.

В крупнейшем исследовании, проведенном в США, L. S. Marks et al. зафиксировали, что значительное улучшение наступало как правило через 3–4 дн после начала приема силодозина, однако увеличение объемной скорости мочеиспускания отмечалось уже через 2–6 ч [7]. В настоящее время силодозин включен в рекомендации Американской и Европейской ассоциаций урологов.

*Нафтопидил* представляет собой новый селективный альфа-1D-адреноблокатор, который еще не зарегистрирован в Украине. Этот препарат еще не был изучен так хорошо, как другие блокаторы адренорецепторов. Большинство научных работ, посвященных нафтопидилу, проводились в Японии и не были плацебо-контролируемыми. При этом использовались как низкие (25 мг), так и высокие (75 мг) дозировки. В плане влияния на симптоматику различные дозировки продемонстрировали сходные результаты, однако максимальная

объемная скорость мочеиспускания была значительно выше в группах, принимавших нафтопидил в высоких дозах [8]. **О побочных эффектах** данного препарата сообщается мало. В основном они были сходными с таковыми у тамсулозина и имели легкую степень выраженности. В настоящее время нафтопидил не включен в **рекомендации ни Американской, ни Европейской ассоциаций урологов.**

Анализируя современную информацию об альфа-адреноблокаторах, можно заключить, что:

– все они одинаково эффективны в **разрешении СНМП**, связанных с ДГПЖ, независимо от размеров простаты;

– в течение всего тридцатилетнего периода использования этой группы препаратов у **пациентов с ДГПЖ** основное внимание клиницистов и фармакологов фокусировалось на преодолении побочных эффектов. Сегодня для решения этой задачи в **клиническую практику введены препараты с медленным высвобождением;**

– все альфа-блокаторы длительного действия хорошо переносятся;

– тамсулозин и **альфузозин медленно высвобождаются** и так же, как силодозин, не требуют титрования дозы;

– для тамсулозина и силодозина характерны высокие уровни расстройств эякуляции.

#### ИНГИБИТОРЫ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 5-го ТИПА

*Фосфодиэстераза (ФДЭ) 5-го типа* относится к семейству энзимов, **инактивирующих циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ).** Ингибиторы этого фермента являются синтезированными молекулами, которые блокируют разрушающее действие ФДЭ 5-го типа на цГМФ. Вначале эти препараты использовались в качестве первой линии терапии эректильной дисфункции. Однако мышечная релаксация в **результате их действия** возникает не только в *corpus cavernosum*, но и в шейке мочевого пузыря, уретре и **простате [9].** В настоящее время ингибиторы ФДЭ 5-го типа включены в **гайдлайн EAU.** Данные препараты продемонстрировали свою эффективность во многих исследованиях. При этом отмечено значительное позитивное влияние как на обструктивные, так и ирритативные симптомы. Ингибиторы ФДЭ 5-го типа объективно не влияют на объемную скорость мочеиспускания.

В настоящее время среди трех препаратов этой группы (силденафил, варденафил, тадалафил) для лечения мужских СНМП с или без эректильной дисфункции официально лицензирован только тадалафил в форме 5 мг один раз в день. Еще не накоплено достаточно информации о длительном использовании ингибиторов ФДЭ 5-го типа, об их влиянии на размер простаты и прогрессию ДГПЖ.

В одном из клинических исследований Н. Porst et al. представили результаты лечения СНМП/ДГПЖ тадалафилом в **различных дозиров-**

ках (2,5; 5; 10 и 20 мг) [10]. Эректильная функция значительно улучшалась во всех изученных группах. Это также касалось динамики симптомов по шкале International Prostate Symptom Score (IPSS) для всех доз тадалафила по сравнению с плацебо. Однако динамика  $Q_{max}$  и уровней остаточной мочи не отличалась от плацебо ни в одной из групп.

В **другой работе, где оценивались уродинамические эффекты приема тадалафила, не было продемонстрировано** какого-либо негативного влияния препарата на функцию мочевого пузыря. Мужчины, получавшие тадалафил, отмечали значительное улучшение показателей IPSS. В связи с этим были проанализированы возможные фармакологические механизмы действия этих медикаментов [11]. Улучшение параметров IPSS, несмотря на минимальные изменения скорости мочеиспускания, может быть связано с влиянием тадалафила на афферентные сигналы от мочевого пузыря, уретры и простаты. Однако необходимы дальнейшие исследования для объяснения данного феномена.

Недавно G. A. Broderick et al., изучавшие эффективность и безопасность тадалафила, отметили, что он был эквивалентно эффективен в коррекции СНМП у мужчин с эректильной дисфункцией, так и **без нее [12].** Учитывая, что СНМП и эректильная дисфункция часто сочетаются у пожилых пациентов, они считают, что ежедневный прием ФДЭ 5-го типа может стать важной терапевтической возможностью для этих мужчин.

#### НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Есть несколько новых препаратов, которые еще не прошли фазу клинического исследования.

*Элокальцитол.* Предстательная железа является не только мишенью для витамина D, но и **местом его активации.** В **доклинических исследованиях** была представлена роль двух типов агонистов рецепторов витамина D — BXL-353 and BXL-628 (elocalcitin) [13]. Эти препараты редуцируют рост и выживаемость первичных стромальных клеток ДГПЖ, снижают индуцированную тестостероном пролиферацию клеток ДГПЖ и стимулируют апоптоз даже в присутствии интрапростатических факторов роста. Доклинические данные указывают на важную роль агонистов рецепторов витамина D в блокаде всех трех механизмов патогенеза ДГПЖ: статического, механического и **воспалительного [14].**

*Антагонисты гормона роста.* Недавно при изучении стимулирующего эффекта гормона роста на многие ткани в исследованиях *in vitro* был идентифицирован рилизинг-гормон гормона роста (РГТР) и его рецепторы на клетках ДГПЖ. A. Siejka et al. обнаружили повышенный уровень пролиферации **ВРН-1 клеток в результате** влияния аналогов РГТР [15]. Эта пролиферация ингибировалась антагонистами РГТР. Исследователи предположили, что РГТР является локальным

фактором роста для ДГПЖ. В будущем необходимы широкие исследования роли этого гормона в лечении ДГПЖ.

УК-369,003 является новым ингибитором ФДЭ 5-го типа и отличается более высокой степенью селективности, чем другие препараты данной группы. В плацебо-контролируемом исследовании N. A. Tamimi et al. была продемонстрирована эффективность и хорошая переносимость этого нового препарата [16]. Уникальной особенностью УК-369,003 является улучшение максимальной объемной скорости мочеиспускания.

### НОВЫЕ КОМБИНАЦИИ

Учитывая множество приоритетов, комбинированная терапия СНМП/ДГПЖ в последние годы стала стандартным медикаментозным подходом. При этом высокую эффективность продемонстрировали комбинации альфа-адреноблокаторов с ингибиторами 5-альфа-редуктазы или с холинолитическими препаратами. Недавно в клиническую практику вошла фиксированная комбинация 0,5 мг дутастерида и 0,4 мг тамсулозина (препарат дуодарт).

Определенный интерес представляют исследования, посвященные комбинированной терапии в виде сочетания альфа-адреноблокаторов и ингибиторов ФДЭ 5-го типа. В основном они включали силденафил или тадалафил, а также тамсулозин и альфузозин. Однако результаты этих работ ограничены малым количеством пациентов и недостаточно длительными сроками наблюдения [14]. К тому же эффективность данного вида комбинированной терапии остается под большим вопросом. Так, A. Tuncel et al. не смогли продемонстрировать преимущества комбинации силденафила и тамсулозина по сравнению с монотерапией

у пациентов с СНМП и эректильной дисфункцией [17]. С другой стороны, такой терапевтический подход имеет серьезные ограничения, связанные с возникновением гипотонии.

Недавно были опубликованы результаты исследований нестандартной комбинации тадалафила с ингибиторами 5 $\alpha$ -редуктазы. В работе A. Casabe et al. изучалось сочетание тадалафила с финастеридом в сравнении с терапией только финастеридом на протяжении 26 нед приема препаратов [18]. В группе TAD/FIN отмечалось значительное и раннее улучшение по сравнению с группой, принимавшей финастерид, по таким параметрам, как суммарный балл IPSS, включая симптомы накопления и мочеиспускания и зависимое от здоровья качество жизни. Наибольшее улучшение в плане симптомов наблюдалось через 4 нед, но положительная динамика прослеживалась на протяжении всех 26 нед. Эти данные согласовывались с данными исследований, посвященных монотерапии СНМП тадалафилом. Авторы считают, что совместное назначение 5 мг тадалафила и 5 мг финастерида показаны для раннего улучшения симптомов у пациентов с СНМП и увеличением простаты, связанным с ДГПЖ.

В работе корейских исследователей были оценены результаты комбинации 5 мг тадалафила и 0,5 мг дутастерида у мужчин, принимавших препарат на протяжении 12 нед. При этом отмечено среднее снижение суммарного показателя IPSS на 2,3 балла [19].

В заключение следует отметить, что медикаментозная терапия СНМП у пациентов с ДГПЖ претерпела значительные изменения в последние пять лет за счет введения в клиническую практику новых препаратов, а также широкого использования комбинированной терапии на основе альфа-адреноблокаторов и ингибиторов 5-альфа-редуктазы.

### Список литературы

1. McNeal J. G. The prostate gland: morphology and pathobiology / J. G. McNeal // Monogr. Urol.— 1983.— Vol. 4.— P. 3–33.
2. Wasserman N. F. Benign prostatic hyperplasia: a review and ultrasound classification / N. F. Wasserman // Radiol. Clin. North. Am.— 2006.— Vol. 44.— P. 689–710.
3. Benign prostate hyperplasia: a clinical review / D. Skillinge, R. Langa, M. Krafczyk, M. McGarey // Osteopathic. Family Physician.— 2011.— Vol. 3.— P. 182–186.
4. For the Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effects of doxazosin, finasteride and the combination on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia / J. D. McConnell, C. G. Roehrborn, O. M. Bautista [et al.] // N. Engl. J. Med.— 2003.— Vol. 349.— P. 2387–2398.
5. Incidence and progression of lower urinary tract symptoms in a large prospective cohort of United States men / E. A. Platz, C. E. Joshi, A. M. Mondul [et al.] // J. Urol.— 2012.— Vol. 188.— P. 496–501.
6. Urodynamic effects of silodosin, a new alpha 1A-adrenoceptor selective antagonist, for the treatment of benign prostatic hyperplasia / T. Yamanishi, T. Mizuno, K. Tatsumiya [et al.] // Neurourol. Urodyn.— 2010.— Vol. 29.— P. 558–562.
7. Rapid efficacy of the highly selective alpha1A-adrenoceptor antagonist silodosin in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: pooled results of 2 phase 3 studies / L. S. Marks, M. C. Gittelman, L. A. Hill [et al.] // J. Urol.— 2009.— Vol. 181.— P. 2634–2640.
8. Naftopidil for the treatment of lower urinary tract symptoms compatible with benign prostatic hyperplasia / P. S. Garimella, H. A. Fink, R. Macdonald, T. J. Wilt // Cochrane Database Syst. Rev.— 2009.
9. Wang C. Phosphodiesterase-5 inhibitors and benign prostatic hyperplasia / C. Wang // Curr. Opin. Urol.— 2010.— Vol. 20.— P. 49–54.
10. Effects of once-daily tadalafil on erectile function in men with erectile dysfunction and signs and symptoms of

- benign prostatic hyperplasia / H. Porst, K. T. McVary, F. Montorsi [et al.] // Eur. Urol.— 2009.— Vol. 56.— P. 727–735.
11. Urodynamic effects of once daily tadalafil in men with lower urinary tract symptoms secondary to clinical benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebo controlled 12-week clinical trial / R. Dmochowski, C. Roehrborn, S. Klise [et al.] // J. Urol.— 2010.— Vol. 183.— P. 1092–1097.
  12. Effects of tadalafil on lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia in men with or without erectile dysfunction / G. A. Broderick, G. B. Brock, C. G. Roehrborn [et al.] // Urology.— 2010.— Vol. 75.— P. 1452–1458.
  13. Vitamin D receptor agonists target static, dynamic, and inflammatory components of benign prostatic hyperplasia / L. Adorini, G. Penna, B. Fibbi, M. Maggi // Ann. N. Y. Acad. Sci.— 2010.— Vol. 1193.— P. 146–152.
  14. *Djavan B.* An algorithm for medical management in male lower urinary tract symptoms / B. Djavan, M. Margreiter, S. S. Dianat // Current Opinion in Urology.— 2011.— Vol. 21.— P. 5–12.
  15. Antagonists of growth hormonereleasing hormone inhibit the proliferation of human benign prostatic hyperplasia cells / A. Siejka, A. V. Schally, N. L. Block, N. Barabutis // Prostate.— 2010.— Vol. 70.— P. 1087–1093.
  16. A placebo-controlled study investigating the efficacy and safety of the phosphodiesterase type 5 inhibitor UK-369,003 for the treatment of men with lower urinary tract symptoms associated with clinical benign prostatic hyperplasia / N. A. Tamimi, I. Mincik, S. Haughe [et al.] // BJU Int.— 2010.— Vol. 106.— P. 674–680/
  17. Sildenafil citrate and tamsulosin combination is not superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction / A. Tuncel, V. Nalcacioglu, K. Ener [et al.] // World. J. Urol.— 2010.— Vol. 28.— P. 17–22.
  18. Efficacy and safety of the coadministration of tadalafil once daily with finasteride for 6 months in men with lower urinary tract symptoms and prostatic enlargement secondary to benign prostatic hyperplasia / A. Casabe, C. G. Roehrborn, L. F. Da Pozzo [et al.] // J. Urol.— 2014.— Vol. 191.— P. 727–733.
  19. *Park H. J.* Combination therapy with dutasteride and tadalafil in men with moderate-to-severe benign prostatic hyperplasia / H. J. Park, N. C. Park // Eur. Urol. Suppl.— 2013.— Vol. 12.— P. 1092.

### **НОВЕ У ТЕРАПІЇ СИМПТОМІВ НИЖНІХ СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ДОБРОЯКІСНОЮ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ПРОСТАТИ**

Т. І. ЄРМОЛЕНКО

**Проаналізовано зміни медикаментозної терапії симптомів нижніх сечових шляхів, пов'язаних із доброякісною гіперплазією простати. Представлено нові препарати і медикаментозні комбінації.**

*Ключові слова: симптоми нижніх сечових шляхів, доброякісна гіперплазія передміхурової залози, адреноблокатори, інгібітори фосфодіестерази 5-го типу, комбінована терапія.*

### **DRUG THERAPY OF LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA**

T. I. YERMOLENKO

**This study analyzes the changes in drug therapy of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. New drugs and drug combinations were presented.**

*Key words: lower urinary tract signs, benign prostatic hyperplasia, adrenoblockers, phosphodiesterase type 5 inhibitor, combination therapy.*

Поступила 19.01.2015