

Исследование ПРОСПЕКТ II (ПРОСТАМОЛ: ПЕРСПЕКТИВЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ) при ДГПЖ

И.И. Горпинченко¹, Ю.Н. Гурженко¹, П.М. Клименко², А.В. Шуляк³, В.В. Спиридоненко⁴

¹ГУ «Институт урологии НАМН Украины», г. Киев

²Крымский государственный медицинский университет им. С.Г. Георгиевского, г. Симферополь

³Львовский государственный медицинский университет им. Данила Галицкого

⁴Луганский государственный медицинский университет

Проведена оценка эффективности комплексного лечения препаратами Флосин и Простамол Уно 128 больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы II стадии в течение 12 мес. Эффективность лечения составила 96,9% при низкой частоте развития побочных эффектов.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, медикаментозная терапия, Флосин, тамсулозин, Простамол Уно.

Результаты многоцентрового исследования трехмесячной комбинированной терапии с использованием Простамола® Уно и Флосина (тамсулозина) с участием 158 пациентов, наблюдавшихся в 4 урологических центрах Украины были опубликованы ранее и докладывались нами на 62-м конгрессе Немецкой Ассоциации урологов [1]. Было установлено, что комбинированная терапия с использованием Флосина и Простамола® Уно является оптимальной для лечения пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) II стадии, поскольку обеспечивает синергизм эффективности 2 препаратов с низкой частотой развития побочных эффектов. При этом у пациентов группы сравнения (доксазозин + финастерид) были отмечены побочные явления в виде головокружения и головной боли (у 16,6%), у 10,0% пациентов отмечали снижение эрекции и нарушение оргазма, у 40,0% снизилось либидо.

На втором этапе исследования ПРОСПЕКТ (ПРОСТАМОЛ: ПЕРСПЕКТИВЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ) приняли участие уже 2240 пациентов, у которых клинические проявления ДГПЖ оценивали по шкале IPSS и QoL в начале исследования и через 3 мес комбинированной терапии. В группу исследователей «ПРОСПЕКТ» входили 220 урологов из всех регионов Украины. Результаты исследования «ПРОСПЕКТ» доказали высокую эффективность комбинированной терапии с применением препаратов Простамол® уно и Флосин. Показатель QoL уменьшился в 2,38 раза, а IPSS – в 1,95 раза [2].

Как отмечено в Рекомендациях ЕАУ 2012 «комбинированную терапию следует назначать мужчинам с умеренно или сильно выраженными СНМП и риском прогрессирования заболевания при увеличенном объеме ПЖ, повышенной концентрации ПСА, пожилом возрасте и т. д. При этом комбинированную терапию следует применять при длительном лечении, что следует обсудить с пациентом до начала лечения».

В связи с этим, в 4 урологических центрах Украины было продолжено мониторингирование субъективных и объективных параметров СНМП при долгосрочной комбинированной терапии в течение 12 мес (ПРОСПЕКТ II). Продолжалось исследование соответствующих показателей и в группе сравнения (доксазозин+финастерид).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В отделении сексопатологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины», Киев; на кафедрах урологии Крымского государственного медицинского университета им. С.Г. Георгиевского, Львовского государственного медицинского университета им. Данилы Галицкого; Луганского государственного медицинского университета продолжено исследование эффективности комплексной терапии ДГПЖ, включающей препараты Флосин МР и Простамол Уно в терапевтических дозах у 158 пациентов. Возраст больных составил от 49 до 68 лет, а продолжительность заболевания от 1 до 8 лет. Срок наблюдения – 12 мес.

Цель работы: оценить эффективность и переносимость длительной комбинированной терапии препаратами Флосин (тамсулозин) и Простамол Уно (S. gerens), производства фармацевтической компании «BERLIN CHEMIE MENARINI GROUP» у больных, страдающих ДГПЖ II стадии, в сравнении с комбинацией финастерид + доксазозин

Все больные, как и раньше, были поделены на две группы: 1-я группа (клиническая) включала 128 больных с ДГПЖ II стадии, 2-я группа (контрольная) состояла из 30 больных с ДГПЖ II стадии.

Критерии включения: мужчины в возрасте 45–70 лет; диагноз: ДГПЖ II стадии; информированное письменное согласие пациента на участие в исследовании; способность пациента к адекватному сотрудничеству в процессе исследования.

Критерии исключения: известная гиперчувствительность к тамсулозину и другим компонентам исследуемого препарата; острый простатит или обострение хронического простатита; объем остаточной мочи более 150 мл; рак предстательной железы или уровень простатоспецифического антигена (ПСА) более 10 нг/мл; нейрогенная дисфункция мочевого пузыря; почечная недостаточность; инфаркт миокарда, кардиосклероз; высокий риск развития тромбозов; пациенты после операции или других инвазивных вмешательств на предстательной железе (ПЖ); пациенты с повышенным риском острой задержки мочи; прием нерекомендуемых препаратов за месяц до начала и в процессе исследования; наличие сопутствующих декомпенсированных заболеваний или острых состояний, способных существенно повлиять на результаты исследования.

Схема лечения

Больные клинической группы получали комбинированную терапию ДГПЖ, включающую препараты Флосин МР (1 раз в день в дозе 0,4 мг, утром после еды) и Простамол Уно (по 1 капсуле на ночь). Больные контрольной группы получали комплексную терапию препаратами Доксазозин (1 раз в день перед сном в дозе 2 мг) и Финастерид (по 1 таблетке

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

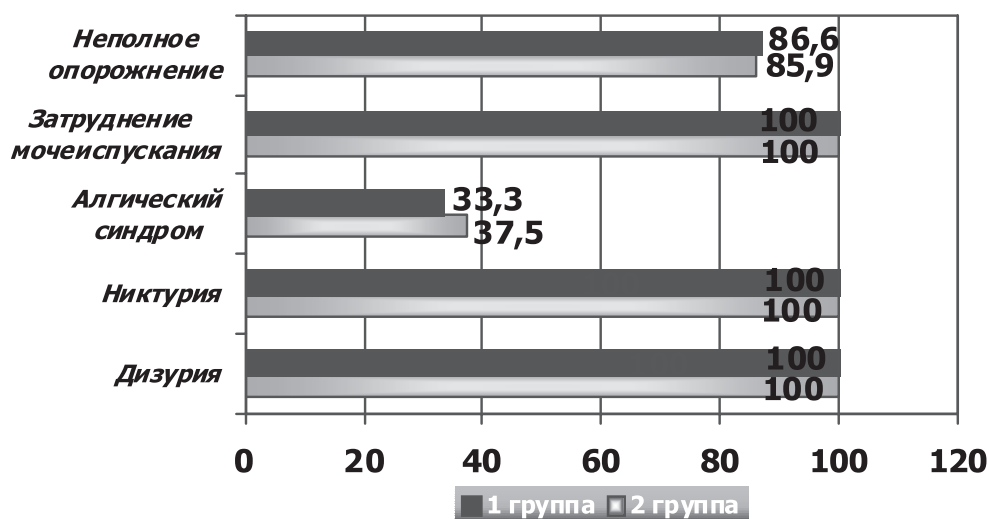


Рис. 1. Клиническая картина у больных ДГПЖ до лечения

5 мг 1 раз в сутки) на протяжении 12 мес. Таким образом, в обеих группах больных курс лечения составил 1 год.

Сопутствующее лечение

На время проведения исследования разрешалось назначение препаратов, постоянно используемых для лечения сопутствующих заболеваний в подобранной дозе. В процессе исследования было запрещено использование следующих препаратов: неселективные α_1/α_2 -адреноблокаторы, α_1 -адреноблокаторы селективного действия, селективные α_1 -адреноблокаторы; транквилизаторы, снотворные препараты; антибактериальные, противовоспалительные средства; иммуностимуляторы.

СХЕМА ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНОГО

Набор пациентов

Набор испытуемых проводят из числа пациентов, находящихся на амбулаторном лечении и соответствующих критериям включения/исключения, описанным выше.

Методы обследования

Для включения пациентов в исследование и оценки терапевтической эффективности и переносимости исследуемого препарата пациентам проводили обследование с применением клинических, инструментальных и лабораторных методов: расчет индекса IPSS; объективный осмотр пациента (осмотр кожи и слизистых оболочек, пальпация и перкуссия живота, частота сердечных сокращений (ЧСС), измерение температуры тела, артериальное давление – АД); пальцевое ректальное исследование ПЖ; УЗИ ПЖ и мочевого пузыря с определением количества остаточной мочи; определение ПСА – исследование проводили в начале и в конце наблюдения с целью исключения рака ПЖ; общий анализ крови; общий анализ мочи; биохимическое исследование крови.

Схема обследования

В скрининговый период (ориентировочная продолжительность – 2–3 дня) производили предварительную оценку соответствия пациента критериям включения/исключения. Потенциальному исследуемому была предоставлена устная и письменная информация об исследуемом препарате и условиях проведения исследования. Свое согласие принять участие в исследовании каждый пациент подтвердил подписью в Форме информированного согласия.

Оценка эффективности и переносимости была проведена через 3 и через 12 мес после начала лечения.

Критерии эффективности

Субъективными критериями оценки эффективности действия препарата были: улучшение общего состояния пациента; уменьшение дизурических явлений (поллакиурии, никтурии, странгурии), изменение баллов по Международной шкале симптомов (IRSS) и Индекса качества жизни (QoL). Объективными критериями были приняты: время мочеиспускания, объем остаточной мочи, объем ПЖ, максимальная скорость мочеиспускания, уровень ПСА

Оценка переносимости исследуемого препарата

Переносимость препарата оценивали на основании субъективных симптомов и ощущений, сообщаемых пациентом, и объективных данных, полученных в процессе лечения. Учитывали динамику лабораторных показателей, а также частоту возникновения и характер побочных реакций.

Клиническая картина больных ДГПЖ в начале лечения в обеих группах приведена на рис. 1.

Группы для исследования были однородны как по ирритативным, так и по обструктивным симптомам заболевания.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводили с целью определения продольного и поперечного размеров ПЖ, ее консистенции, диагностирования конкрементов. Результаты УЗИ представлены на рис. 2.

Как свидетельствуют данные рис. 2, достоверных отличий продольного и поперечного размеров ПЖ между группами как до, так и после лечения, выявлено не было, не считая некоторой тенденции к уменьшению размеров ПЖ после лечения в обеих группах.

Хотя в группе пациентов, принимавших Простамол и Флосин, через 3 мес лечения объем ПЖ снизился с $45,2 \pm 2,7$ см³ до $38,2 \pm 2,4$ см³ и до $35,8 \pm 2,2$ через 1 год терапии, статистически достоверных отличий между больными обеих групп не наблюдалось (рис. 3) как через 3 мес, так и через 12 мес постоянной терапии.

Терапевтическую эффективность комплексного лечения в обеих группах оценивали также на основании урофлуорометрических показателей. Ведь снижение макси-

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ



Рис. 2. Показатели продольного и поперечного размеров ПЖ в обеих группах через 3 и 12 мес после начала лечения

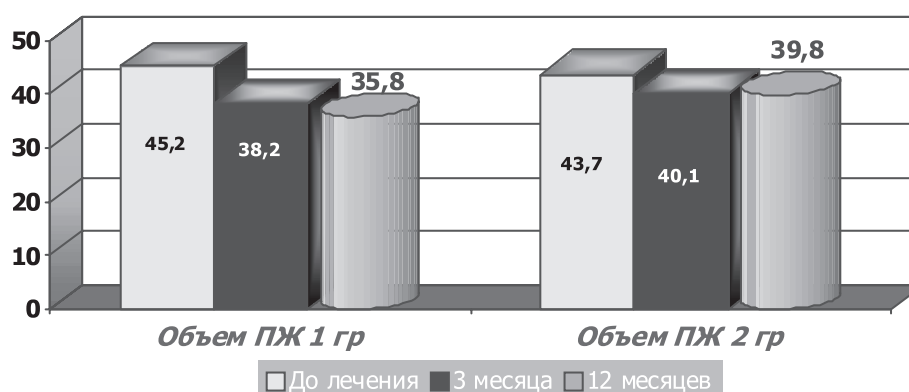


Рис. 3. Объем ПЖ через 3 и 12 мес после начала лечения по данным УЗИ (см³)

мальной скорости потока мочи, увеличение объема остаточной мочи и увеличение объема ПЖ являются основными признаками прогрессирования заболевания. А позитивная их динамика – важными критериями эффективности лечения. Изученные показатели объемной скорости мочеиспускания, времени мочеиспускания и объема остаточной мочи по данным УЗИ представлены в табл. 1.

Следует подчеркнуть, что обе комбинации препаратов обеспечили достоверное улучшение показателей уродинамики. Так, в группе пациентов, принимавших Простамол и Флосин, отмечено увеличение объемной скорости мочеиспускания на 8,5 мл/с и снижение времени мочеиспускания на 14,4 с.

При этом достоверных различий показателей между сравниваемыми группами пациентов до и после лечения не зафиксировано. А наиболее важных изменений после

проведенной терапии в обеих группах претерпел показатель объема остаточной мочи, который определяли при УЗИ. Так, снижение объема остаточной мочи в клинической группе составило 39,3 см³ (78%), а в контрольной – 26,4 см³ (58,6%). Таким образом, зафиксирована тенденция к достоверности различий по показателям объема остаточной мочи и максимальной скорости мочеиспускания в пользу клинической группы, особенно при длительном приеме препаратов

Терапевтическую эффективность комплексного лечения в обеих группах оценивали также на основании динамики индексов IPSS и качества жизни, которые отражают субъективные оценки больными своего состояния и вместе с объективными данными позволяют врачу выбрать наиболее подходящий метод лечения (табл. 2).

Результаты табл. 2 и рис. 4 свидетельствуют о практической нормализации мочеиспускания у больных клини-

Таблица 1

Показатели объемной скорости мочеиспускания (мл/с), времени мочеиспускания (с) и объема остаточной мочи в обеих группах через 3 и 12 мес после начала лечения по данным УЗИ (см³)

Показатели	1-я группа			2-я группа		
	До лечения	3 мес после лечения	12 мес после лечения	До лечения	3 мес после лечения	12 мес после лечения
Объемная скорость мочеиспускания, мл/с	8,8±1,1	15,8±1,8 p<0,01	17,3±1,9 p<0,01	9,3±1,2	13,8±1,4 p<0,01	13,9±1,4 p<0,01
Время мочеиспускания, с	24,6±2,6	11,6±1,4 p<0,05	10,2±1,2 p<0,05	23,1±2,3	13,6±1,5 p<0,05	13,1±1,5 p<0,05
Объем остаточной мочи по данным УЗИ, см ³	49,6±7,4	12,7±2,1 p<0,01	10,3±1,4 p<0,01	45,3±6,3	18,7±2,9 p<0,01	18,9±2,9 p<0,01

Примечание: p – достоверность отличий показателей до и после лечения.

Таблица 2

Изменения индексов IPSS и качества жизни

Показатели	1-я группа			2-я группа		
	До лечения	3 мес после лечения	12 мес после лечения	До лечения	3 мес после лечения	12 мес после лечения
IPSS (баллы)	15,2±2,7	6,1±1,5 p<0,01	5,5±1,3 p<0,01	14,6±1,9	6,4±1,4 p<0,01	6,2±1,4 p<0,01
Индекс качества жизни QoL (баллы)	5,3±0,3	2,4±0,2 p<0,01	1,8±0,2 p<0,01	5,2±0,3	2,4±0,2 p<0,01	2,2±0,2 p<0,01

ческой и контрольной групп. О существенном уменьшении дизурических явлений и отрицательных ощущений свидетельствует статистически достоверное снижение дизурической симптоматики по шкале IPSS и улучшение показателей качества жизни. При этом снижение по шкале IPSS было недостоверно больше в клинической группе больных.

После окончания курса лечения была проведена общая оценка эффективности на основании субъективных ощущений пациентов, а также по данным анамнеза и лабораторно-инструментальных исследований. Результаты оценки представлены в табл. 3.

Представленные данные свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности исследуемых препаратов. Случаев ухудшения состояния зафиксировано не было. Улучшение различной степени выраженности отметили 93,7% больных клинической группы и 90% больных контрольной группы через 3 мес терапии. К концу 12-го месяца лечения процент улучшения увеличился в клинической группе до 96,9%, а в контрольной – 93,3%. При этом, выраженное улучшение наблюдалось у 53,1% пациентов, получавших препараты Флосин и Простамол и 43,3% больных, которым были назначены препараты Доксазозин и Финастерид в течение первых 3 мес лечения. Через 12 мес приема препаратов эти цифры составили соответственно 68,8% и 50,0%.

Ввиду длительности терапии вопросы безопасности являются наиболее важными. В нашем исследовании в течение 12 мес в обеих группах были зафиксированы побочные явления, но частота их развития в сравниваемых группах была различной. Так, только у 3 из 128 пациентов (2,3%) 1-й группы отмечали незначительные побочные явления в виде головокружения, а ретроградная эякуляция как осложнение лечения была отмечена у четырех (3,1%) больных. А вот у пациентов 2-й группы побочные явления в виде головокружения и головной боли, связанной со снижением АД, были отмечены у 6 (20,0%) из 30 пациентов. Кроме того, у 4 (13,3%) пациентов отме-

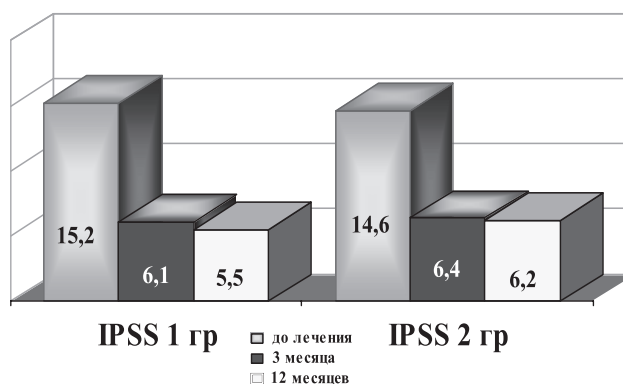


Рис. 4. Изменения индекса IPSS в динамике в обеих группах через 3 и 12 мес после начала лечения

чалось снижение эрекции и нарушение оргазма и у 12 (40,0%) снизилось либидо. Таким образом, всего побочные явления были отмечены у 13 (43,3%) из 30 пациентов. Разница в показателях побочных явлений у пациентов клинической (5,4%) и контрольной (43,3%) групп достоверная.

Особо следует подчеркнуть тот факт, что в клинической группе в течение 12 мес наблюдения не отмечалось прогрессирования симптоматики ни по одному критерию наблюдения. Напротив, и по субъективной оценке пациентов, и по объективным параметрам уродинамики длительная комбинированная терапия с применением Простамола и Флосина оказалась высокоэффективной и безопасной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как отмечено в Руководстве ЕАУ 2012 г. по лечению СНМП при ДГПЖ: «Комбинированная терапия альфа-

Таблица 3

Оценка эффективности комплексной терапии в клинической группе (препараты Флосин МР и Простамол Уно) и контрольной группы (препараты Доксазозин и Финастерид)

Оценка эффективности	1-я группа (n=128)		2-я группа (n=30)	
	3 мес, количество пациентов (%)	12 мес, количество пациентов (%)	3 мес, количество пациентов (%)	12 мес, количество пациентов (%)
5 баллов – значительное улучшение	68 (53,1)	88 (68,8)	13 (43,3)	15 (50,0)
4 балла – улучшение	52 (40,6)	36 (28,1)	14 (46,7)	13 (43,3)
3 балла – без перемен	8 (6,3)	4 (3,1)	3 (10,0)	2 (6,7)
2 балла – незначительное ухудшение	0	0	0	0
1 балл – значительное ухудшение	0	0	0	0

блокаторами и ингибиторами 5-альфа-редуктазы предназначена для объединения различных воздействий этих классов препаратов для обеспечения синергического действия относительно купирования симптомов и профилактики прогрессирования заболевания. По сравнению с монотерапией альфа-блокаторами или ингибиторами 5-альфа-редуктазы, комбинированная терапия более эффективно снижает симптоматику при СНМП, повышает показатель Qmax и предупреждает прогрессирование заболевания. Однако комбинированная терапия сопровождается и большим числом побочных эффектов [3].

Как показывает наш клинический опыт, избежать осложнений сочетанной терапии можно путем замены финастерида природным ингибитором 5-альфа-редуктазы – Простамолом уно, безопасность которого сопоставима с плацебо. Проведенное нами исследование ПРОСПЕКТ II доказало терапевтическую эквивалентность комбинированной терапии Простамол + Флосин и доксазозин + финастерид. При этом комбинированную терапию препаратами Простамол + Флосин лучше переносили пациенты с меньшей частотой развития побочных эффектов (5,4%) по сравнению с комплексной терапией доксазозин+финастерид (43,3%).

Полученные результаты позволяют заключить, что комбинированная терапия препаратами Простамол и Флосин является оптимальной для лечения мужчин с умеренно или сильно выраженными СНМП при ДГПЖ II стадии, поскольку обеспечивает синергизм эффективности двух препаратов при минимуме побочных эффектов.

Дослідження ПРОСПЕКТ II (ПРОStамол: ПЕРспективи Комбінованої Терапії) при ДГПЗ I.I. Горпинченко, Ю.М. Гурженко, П.М. Клименко, О.В. Шуляк, В.В. Спиридоненко

Проведена оцінка ефективності комплексного лікування препаратами Флосин та Простамол Уно 128 хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози II стадії протягом 12 міс. Ефективність лікування препаратами склала 96,9% при незначній частоті розвитку побічних ефектів.

Ключові слова: *доброякісна гіперплазія передміхурової залози, медикаментозна терапія, Флосин, тамсулозин, Простамол Уно.*

The research of PROSPEKT II (PROStamol: PERSpectives of Combined Therapy) of BPH I.I. Gorpinchenko, Y.M. Gurzhenko, P.M. Klimenko, O.V. Shuljak, V.V. Spiridonenko

The estimation of efficiency of the complex therapy by the medicines Flosin and Prostamol Uno in 128 patients with Benign Prostatic Hyperplasia of the second stage was carried out. The efficiency of the treatment has made 96,9% with low frequency of adverse events.

Key words: *Benign Prostatic Hyperplasia, treatment, Flosin, tamsulosin, Prostamol uno.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Гурженко Ю.Н. Новости с 62-го Конгресса Немецкой Ассоциации урологов // Здоровье мужчины, № 4, 2010.
2. И.И. Горпинченко, Ю.Н. Гурженко. Исследование ПРОСПЕКТ // Здоровье мужчины», № 4, 2011. 3 Guidelines on Management of Male Lower UrinaryTract Symptoms(LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO)/ European Association of Urology 2012, 73 p.