

Методические рекомендации по терапии доброкачественного простатического синдрома (ДПС)

J. Soekeland

Перевод – М.Г. Романюк, ГУ «Институт урологии НАМН Украины», г. Киев

Новые рекомендации Немецкого сообщества урологии (Deutsche Gesellschaft für Urologie) по терапии доброкачественного простатического синдрома (ДПС) основаны на принципе индивидуального подхода к пациенту. Основным элементом стандартной терапии являются препараты, которые прошли испытания в рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. Несколько фитопрепаратов соответствуют этим требованиям.

Согласно результатам исследований около 5 млн мужчин в Германии страдают от симптомов, связанных с ДПС, которые требуют лечения. Многие пациенты предпочитают использовать фитопрепараты. Это желание учтено в современных рекомендациях «Терапия доброкачественного простатического синдрома (ДПС)», опубликованных в конце 2009 г. Немецким сообществом урологии (DGU) и Ассоциацией немецких урологов (BDU). В этих рекомендациях справедливо отмечается, что для фитопрепаратов следует использовать высококачественные стандарты:

«Хотя базисный подход к использованию фитотерапевтических препаратов для лечения ДПС выглядит довольно интересным и должен поддерживаться далее, необходимо большее количество исследований в соответствии с критериями «Международных консультаций по Доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ)». Эффективность препарата необходимо проверять в соответствии с рекомендациями Консенсусной конференции по ДГПЖ (Париж, 2005 г.), в рандомизированных двойных слепых клинических исследованиях, сравниваемом с плацебо или стандартной терапией. Необходимо получить результаты нескольких долгосрочных исследований с наблюдением за пациентом в течение хотя бы года».

По этой причине фитотерапия не включена в окончательные рекомендации.

Оценка терапии препаратами зависит от терапевтических целей, которые определяются первичным диагнозом. Одной целью может быть уменьшение выраженности беспокоящих пациента симптомов; другой целью – остановка прогрессирования ДПС. Увеличение выраженности симптомов может быть признаком прогрессирования заболевания. Для первичной терапии в случаях низкого риска прогрессирования и низкого риска развития осложнений можно назначать такие фитопрепараты, как экстракты сабаля и крапивы, в частности их комбинацию, а также препараты, содержащие ситостерол (модифицированные по Schlenker).

Общая оценка фитопрепаратов невозможна

В соответствии с анонимным мнением общая оценка препаратов на растительной основе невозможна или, как

минимум, не имеет смысла. По этой причине общая рекомендация по всем фитотерапевтическим препаратам не может быть дана. Соответственно, все препараты следует оценивать индивидуально и в каждом случае необходимо проводить различные адекватные исследования. В методических рекомендациях по этому поводу отмечено следующее:

«Различные производители используют разные процессы экстракции. Это значит, что препараты различных производителей могут различаться по своему составу, даже если они произведены из одинакового растения. Фактически, это означает, что результаты фундаментальных клинических исследований по конкретному препарату не могут быть применены к такому же препарату другого производителя. Более того, все еще не ясно, какие из веществ, содержащихся в этих фитопрепаратах, отвечают за результаты *in vivo* и *in vitro*. Так как разные экстракты могут содержать разные компоненты, активность действия, биодоступность и фармакодинамические свойства, необходимы отдельные исследования для каждого из них, чтобы предоставить научное подтверждение их эффективности».

Какие вещества отвечают за действие препаратов из трав при лечении ДПС, действительно, еще точно не определено. Исследования *in vitro* показывают:

- противовоспалительный эффект;
- антиандрогенный и эстрогенный эффекты;
- угнетение факторов роста, альфа-адренорецепторов, 5-альфа-редуктазы, мускариновых рецепторов и ваниллоидных рецепторов.

Клинические данные доступны лишь для нескольких препаратов

Не все фитопрепараты, использующиеся для лечения ДПС, имеют достаточно научных данных. Как указано в методических рекомендациях, лишь по нескольким из них правильно проведены собственные исследования.

«Данные по эффективности, подтвержденные в рандомизированных, контролируемых исследованиях, доступны только для четырех фитопрепаратов. Обзор исследований по препаратам, в состав которых входит бета-ситостерол, опубликованный Кохрановским сообществом в 2007 г., содержит данные о хорошей переносимости и улучшении урологических симптомов и струи мочи у пациентов. Тем не менее, снова было выделено, что долгосрочная эффективность и профилактический эффект с учетом возможных осложнений, вызванных ДПС, неизвестны и должны быть определены в последующих исследованиях со стандартизированными препаратами и соответствующими целями испытаний. В своем обзоре экстрактов карликовой пальмы (*saw palmetto*), пыльцы ржи и экстракта Африканской сливы (*Pygeum africanum*), кото-

Терапия ДПС



Примечание: АН – активное наблюдение; возможные риски: задержка мочи, риск оперативного вмешательства; профилактическое лечение – ингибиторы 5-альфа-редуктазы вместе с альфа-блокаторами, если необходимо. Абсолютными показаниями для оперативного вмешательства являются рецидивирующая макрогематурия, которая не может быть подавлена консервативными средствами, уретерогидронефроз, связанный с нарушением опорожнения мочевого пузыря, снижение почечной функции или почечная недостаточность.

рый тоже был опубликован в 2007 г. Кохрановским сообществом, авторы пришли к тем же выводам».

Бета-ситостерол

Препараты, содержащие бета-ситостерол преимущественно производятся из корня африканской травы *Nuroxix goerigi*.

Состояние исследований

В двух рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых исследованиях 377 пациентов с симптомами ДППЖ получали 3 x 20 мг бета-ситостерола в день, или 2 x 65 мг в день, или плацебо в течение 6 мес. Через 12 мес после завершения исследования пациенты, которые продолжали принимать бета-ситостерол, были вновь обследованы для определения их состояния на данном этапе.

Различия между активным препаратом и группой плацебо в отношении первичных (IPSS) и вторичных критериев эффективности были достоверны ($p < 0,01$), даже несмотря на то, что в группе плацебо показатели IPSS и максимальной скорости мочеиспускания улучшились достаточно сильно (на 29% и 43% соответственно). Общий терапевтический эффект фитостерола (бета-ситостерола) по сравнению с плацебо был определен как терапевтически значимый. Применение данных препаратов может уменьшить выраженность специфических простатических симптомов, что начинается постепенно, но может сохраняться длительное время.

Пыльца ржи

Хотя описываются показания для использования экстракта *Rye pollen* при нарушении мочеиспускания, в пер-

вую очередь терапевтический подход заключается в применении его для улучшения конгестивных простатических симптомов, как, например, при простатопатиях в соответствии с Schilcher и Vahlensieck.

Карликовая пальма

Монопрепараты из фруктов карликовой пальмы (*Sabal serrulata*) являются эффективными, если содержат 320 мг в суточной дозе экстракта, полученного при помощи спирта или гексана. В комбинированных препаратах экстракт фруктов карликовой пальмы нередко сочетается со спиртовым экстрактом корней крапивы двудомной (*Urtica*). Однако комбинация должна содержать 320 мг экстракта карликовой пальмы и 240 мг сухого экстракта корней жальщей крапивы, чтобы быть достаточно эффективной.

Состояние исследований

Комбинация карликовой пальмы и жальщей крапивы (Простаплант форте) достаточно хорошо описана в статьях.

- В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании, включающем 40 пациентов, отмечалось улучшение как симптомов – максимальной скорости мочеиспускания, никтурии, показателя шкалы IPSS, – так и качества жизни в группе приема активного препарата, что достоверно отличалось от группы плацебо после 24-недельного лечения комбинированным препаратом карликовой пальмы и крапивы (Metaber et al.: *Urologe [B]* 1996, 36: 292–300).
- В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании в соответствии с критериями ВООЗ 257 пациентов получали двойное слепое лечение фитопрепаратом или плацебо в течение 24 нед и затем от

24 до 72 нед активным препаратом. В первые 24 нед лечение активным препаратом привело к улучшению показателей шкалы IPSS на 35,3%, на фоне плацебо – на 23,5%. Разница была статистически значимой. Наиболее выраженный эффект был отмечен в отношении симптомов никтурии, императивных позывов, прерывающегося мочеиспускания, мочеиспускания с задержкой. За весь период исследования (96 нед) было пролечено 199 пациентов. За это время показатели шкалы IPSS, связанные с ирритативными симптомами, улучшились на 3 балла; для обструктивных симптомов улучшение составило 4 балла. Эти эффекты также были статистически достоверными ($p < 0,01$).

- В плацебо-контролируемом двойном слепом мультицентровом исследовании 543 пациента получали лечение в соответствии с рекомендациями Международного консенсусного комитета комбинированным препаратом карликовой пальмы и жалающей крапивы или 5 мг финастерида в течение 12 мес. Два препарата оказались терапевтически эквивалентными, но фитопрепарат намного лучше переносился.
- Результаты еще одного двойного слепого рандомизированного исследования также подтверждают эффективность комбинации карликовой пальмы и жалающей крапивы при долгосрочном лечении ДПС. 140 пациентов с ДПС хотя бы средней тяжести (медиана IPSS 20 баллов) в течение 60 нед получали либо комбинацию карликовой пальмы и жалающей крапивы, либо тамсулозин (0,4 мг). В обеих группах медиана IPSS уменьшилась на 9 баллов после 60 нед. Процент пациентов с IPSS ниже 7 баллов, например в диапазоне, который больше не требует лечения, был немного выше в группе фитокомбинации (32%), чем в группе тамсулозина (28%). Изменения качества жизни были также немного лучше на фоне фитотерапии, чем на фоне альфа-блокатора. То же самое можно было сказать в отношении профиля побочных эффектов препаратов (Bondarenko et al.: *Phytomedicine* 10, [Suppl. 4], 53–55).

Кохрановская документация и дальнейшие мета-анализы

Кохрановский обзор исследований, изучающих экстракты карликовой пальмы (моно- и комбинированные

препараты), опубликованный в 2009 г. совместил все опубликованные результаты исследований по различным препаратам. Данная процедура недопустима не только с фитотермакологической точки зрения, но и для методических рекомендаций S2. Однако неудивительно, что эти исследования подтверждают хорошую переносимость всех фитопрепаратов и лишь неомогенные данные касательно их эффективности (улучшения выраженности урологических симптомов, в частности нокурии) (Tacklind et al.: *Cochrane Database* 2009, Issue 2, Ar t. No: CD 001423).

С другой стороны, обзор, проведенный Witt (Wilt T. et al.: *Cochrane Database* 2008, Issue 3, Ar t. No. CD 001423), подтвердил эффективность экстракта карликовой пальмы. Однако было подчеркнуто, что долгосрочная эффективность такой терапии и ее профилактическое действие в отношении осложнений, связанных с ДПС, остаются все еще неясными.

В интересном анализе Oelke пришел к заключению, что выраженность ирритативных симптомов со стороны мочевого пузыря достоверно уменьшается на фоне применения комбинации карликовой пальмы и жалающей крапивы – Простаплант Форте (Oelke, Schläpke: *Uro-News* 2009).

В заключение можно отметить, что использование хорошо описанных в научной литературе фитопрепаратов является вариантом лечения пациентов с легкими и средней тяжести ирритативными и/или обструктивными симптомами нижних мочевых путей (СНМП). Препараты, содержащие фрукты Сабаль, корни жалающей крапивы, комбинации этих двух растений, бета-ситостерол, в настоящее время используют в соответствии с современными терапевтическими рекомендациями. Предпочтение отдают препаратам, эффективность которых подтверждена в рандомизированных двойных слепых длительных исследованиях.

ДПС: лечение направлено на симптомы

Существенное исключение фитотерапии из программы страхового возмещения по здоровью, которое было введено в 2004 г., имело значительное влияние на терапию простатических симптомов при так называемом ДПС. Хотя даже последние методические рекомендации S2 рекомендуют в некоторых случаях использовать фитопрепараты, их все еще нельзя назначать в виде рецептов Национальной службы здравоохранения.

Интервью

Доктор Marcela Ullmann задает вопросы проф. Juergen Soekeland

В конце 90-х годов XX ст. стадии доброкачественного заболевания предстательной железы оценивали по иным критериям по сравнению с сегодняшними. Произошли ли изменения в научной оценке?

Классификация доброкачественной гиперплазии предстательной железы по трем стадиям, которая разработана моим учителем, профессором Alken, была направлена на морфологию заболевания. Теперь это считается старым подходом, так как главную роль играет выраженность симптомов. Поэтому сегодня оценка базируется на симптоматике пациентов. Для объективизации оценки Международным консенсусом было решено использовать шкалу простатических симптомов (IPSS) и симптомы заболевания теперь определяют именно по этой шкале.

Но это значит, что состояние здоровья и, таким образом, качество жизни пациентов играют более важную роль, чем результаты обследования?

Конечно, это имеет место. Пациенты, которые имеют так называемый доброкачественный простатический синдром всегда очень страдают и находятся в поиске средств для улучшения качества ежедневной жизни. Это принимается во внимание, конечно, намного чаще, чем раньше.

Является ли это правильным подходом с точки зрения терапии?

Здесь необходимо индивидуализировать. В Германии фитопрепараты преимущественно использовали в прошлом для простатических симптомов. Хотя пациенты все еще предпочитают натуральные средства, в этой области произошли значительные изменения в течение последних лет. Со времени открытия новых химических препаратов, которые не только влияют на симптомы, но и в некоторых случаях на размеры предстательной железы, назначение фитопрепаратов стало скорее исключением. В настоящее время медицинская терапия является более агрессивной, в частности альфа-блокаторы, которые влияют только на симптомы, и ингибиторы 5-альфа-редуктазы, которые могут уменьшать размеры предстательной железы при долгосрочном применении.

Улучшают ли выраженность симптомов альфа-блокаторы и фитопрепараты в одинаковой степени?

Да. Но альфа-блокаторы обладают быстрым эффектом; это и дает им преимущество над фитопрепаратами. В то время как растительным препаратам необходимо определенное время перед тем, как они подействуют, эффект альфа-блокаторов проявляется относительно быстро, таким образом, пациенты ощущают облегчение быстрее. Это отображает природу вещей в данном вопросе, натуральные средства нередко требуют больше времени для достижения максимального действия, но именно поэтому они переносятся легче, чем химиопрепараты. Растительные препараты обычно имеют очень мало побочных эффектов или вообще не имеют их, в то время как, например, при использовании альфа-блокаторов

уровень прекращения терапии из-за побочных эффектов составляет около 60–70% после одного года терапии. При длительном применении эффективность альфа-блокаторов и фитопрепаратов становится практически эквивалентной, как показывают сравнительные исследования.

Какая роль отведена фитопрепаратам в новых методических рекомендациях S2?

Рекомендации установили, что использование растительных препаратов для лечения ДПС является интересным и необходимы дальнейшие исследования для получения



Проф. Juergen Soekeland был директором урологической клиники г. Дортмунда в течение 25 лет

большого количества данных, свидетельствующих об их эффективности. Эти предостережения связаны с тем, что группа фитопрепаратов является очень гетерогенной из разных растений. Поэтому растительные препараты не могут быть изучены сразу все вместе. Даже невозможно перенести данные для разных препаратов, полученных из одного и того же растения, так как они могут иметь разный состав вследствие разных процессов экстракции и таким образом оказывать разное действие или требовать различную дозировку. Поэтому для каждого препарата необходимо свое подтверждение эффективности. Это тоже, кстати, отмечено в методических рекомендациях. В настоящее время есть несколько растительных препаратов для лечения ДПС, которые

хорошо изучены. Они были исследованы в двойных слепых исследованиях в течение длительного периода и была возможность продемонстрировать их эффективность в соответствии с последними научными критериями, таким образом, было доказано их четкое соответствие современным требованиям к препаратам.

Есть ли какая-то рациональная причина, по которой эти препараты прямо не рекомендуются в последней редакции методических рекомендаций?

Это вопрос к авторам рекомендаций, так как даже глобальные исследования по фитопрепаратам не соответствуют их требованиям. Однако долгосрочные исследования сейчас уже проводятся, а возможные побочные эффекты отсутствуют.

И все же, будут ли получать пациенты страховые выплаты за фитопрепараты, если в методических рекомендациях их станут рекомендовать?

Если пациент должен платить сам за какой-то препарат, врачу будет достаточно сложно убедить его использовать такую терапию. Проще назначить такой препарат, за который будет получено страховое возмещение, даже учитывая то, что желание принимать натуральные препараты, которое есть у многих пациентов, не будет приниматься во внимание.

Стоит ли пациенту при необходимости самому оплатить такие препараты, учитывая лучшую переносимость?

Теоретически, да. В некоторых случаях так на практике и происходит.