

Возможности длительной медикаментозной терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы

С.Н. Шамраев

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького,

ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМН Украины», г. Донецк

Среди мужчин в возрасте старше 50 лет увеличение предстательной железы вследствие ее доброкачественной гиперплазии (ДГПЖ) занимает 4-е место по распространенности и влиянию на качество жизни после сердечно-сосудистых заболеваний, артериальной гипертензии и сахарного диабета II типа. Эти заболевания обладают потенциалом вызывать серьезные клинические и экономические последствия, заставляя прибегать как можно к более раннему, патогенетически оправданному лечению для профилактики прогрессирования и развития осложнений, ведущих к все более сложным и дорогостоящим лечебным алгоритмам, включая оперативное лечение [1]. По оценкам Статистического бюро комиссии европейских сообществ в Европе 24 млн мужчин старше 50 лет страдают ДГПЖ [20]. Количество зарегистрированных случаев ДГПЖ в Украине в 2005 году составляло 173 тыс., а в 2009 году – 190 тыс. [7]. При этом нужно учитывать, что 46% мужчин с симптомами нижних мочевых путей (СНМП) не обращаются за медицинской помощью. Из них 64% считают симптомы нарушения мочеиспускания не болезнью, а закономерным проявлением возрастных изменений [21]. Несмотря на неблагоприятную в целом демографическую ситуацию в Украине, в период с 2010 по 2025 год ожидается увеличение количества мужчин старше 60 лет с 4,38 до 4,89 млн, что вместе с тенденцией к старению населения создает предпосылки роста заболеваемости ДГПЖ в среднесрочной перспективе [2]. Целью настоящего научного обзора является представление современных данных нескольких клинических исследований о возможностях длительной лекарственной терапии ДГПЖ.

Стратегия лечения ДГПЖ. Эволюция взглядов. За последние 20 лет стратегия лечения ДГПЖ претерпела кардинальные изменения в части показаний и соотношения консервативной терапии и оперативного лечения. Снижение частоты инвазивных вмешательств и потеря их приоритетности при усилении позиций длительного консервативного лечения стали знаковой тенденцией в современном понимании оптимального воздействия при ДГПЖ. Трансуретральная резекция предстательной железы (ТУРПЖ) все еще считается «золотым стандартом» хирургического лечения, хотя в последнее десятилетие ее частота существенно снизилась и составила 39% всех операций в связи с ДГПЖ в США за 2005 год вместо 81% в 1991 году. Это обусловлено как уменьшением числа проводимых операций, так и развитием минимально инвазивных методов лечения пациентов с ДГПЖ [3].

Медикаментозное и хирургическое лечение ДГПЖ. Современные клинические рекомендации отдают предпочтение медикаментозной терапии ДГПЖ при отсутствии осложнений и наличии у пациента СНМП средней и тяжелой степени [4, 5]. Тем не менее, среди урологов нет едино-

го понимания тактики ведения таких пациентов с тенденцией переоценки роли хирургического вмешательства. Широко распространено мнение о том, что медикаментозная терапия позволяет в лучшем случае отсрочить хирургическое вмешательство, делает больного зависимым от приема препаратов, приводит к неоправданным затратам и «лишним» побочным эффектам от длительной терапии. Настоящие доводы, на первый взгляд, достаточно рациональны. Решение проблемы СНМП в максимально короткие сроки – весомый аргумент, делающий позицию приверженцев активной тактики жизнеспособной. Однако более глубокий анализ научных медицинских данных, накопленных преимущественно в последние два десятилетия, позволяет успешно противостоять мнению многих хирургов-урологов о неизбежности и приоритетности оперативного лечения ДГПЖ.

Дискуссия о том, целесообразно ли длительное медикаментозное лечение ДГПЖ в ситуациях, когда возможно выполнить высокоэффективную и малоинвазивную операцию, по-видимому, обречена на долгое существование. Косвенно в пользу первой точки зрения свидетельствует снижение удельного веса оперативных вмешательств по поводу ДГПЖ в Европе за период 1992–2002 годов на 17,6% и увеличение доли пациентов, получающих медикаментозную терапию с 46% до 82% [6]. Аналогичная картина наблюдается в США и в Азии. В Украине вероятность получить медикаментозное лечение в связи с ДГПЖ хотя и имеет тенденцию к увеличению (с 40% до 47% за 2005–2009 годы), все же остается в 2 раза ниже, чем в Европе [7]. Несомненным следует признать тот факт, что медикаментозное лечение ДГПЖ на сегодняшний день стало первой линией в терапии неосложненной формы болезни [8], что нашло свое отражение в рекомендациях различных урологических ассоциаций [4, 5, 9, 10].

Этому факту можно найти множество объяснений. В последние несколько десятилетий в арсенале урологов появились высокоэффективные препараты, влияющие на СНМП, из которых основными являются:

- Антагонисты α -адренорецепторов (α -АБ) – тамсулозин, теразозин, альфузозин, доксазозин.
- Ингибиторы 5 α -редуктазы (И5 α Р) – дутастерид, финастерид.
- Антагонисты мускариновых рецепторов – дарифенацин, фезотеродин.

Особое внимание в клинических исследованиях последних лет уделяется изучению преимуществ различных комбинаций лекарственных средств, главным образом – α -АБ и И5 α Р. В серии крупных, долгосрочных, проспективных исследований – МТОПС (2003) [11] и CombAT (2009) [12] продемонстрировано, что И5 α Р в сочетании с α -АБ или без них оказались надежной альтернативой хи-

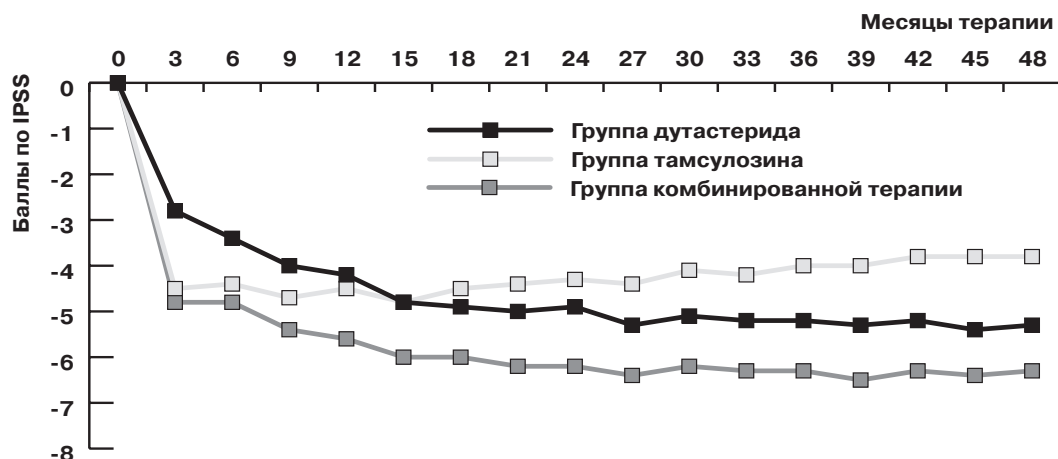


Рисунок. Изменение суммарного балла IPSS в группах комбинированной терапии (тамсулозин+дутастерид) или монотерапии этими препаратами в исследовании CombAT [12]

рургическому вмешательству при ДГПЖ, обеспечивая быстрое (преимущественно за счет α -АБ), непрерывное и длительное улучшение СНМП (в основном благодаря И5 α Р) и качества жизни.

Так, в глобальном проспективном исследовании CombAT установлено, что в сравнении с монотерапией тамсулозином комбинированная терапия дутастерид+тамсулозин уменьшает относительный риск острой задержки мочеиспускания (ОЗМ) и хирургического лечения на 67,6% и 70,6% соответственно. В группе дутастерида в сравнении с группой комбинированной терапии риск соответствующих событий снизился на 18,3% и 31,1%. Статистически значимое ($p < 0,001$) снижение суммарного балла IPSS по сравнению с исходным было более выраженным при использовании комбинированной терапии, начиная с 3-го месяца по сравнению с дутастеридом и с 9-го месяца по сравнению с тамсулозином, и сохранялось в течение всего 4-летнего периода наблюдения (рисунок).

Клинические рекомендации по схемам терапии ДГПЖ. Потенциальной причиной предпочтения оперативного лечения ДГПЖ могут стать, с одной стороны, недооценка возможностей длительной лекарственной терапии, опасения развития резистентности и нежелательных явлений, с другой – предубеждение о высокой вероятности или даже неизбежности инвазивного лечения после неудачи или в результате приема препаратов. Вопрос, «стоит ли терять время на таблетированное, часто недешевое лечение, если операция неизбежна?», возникает во многом из-за недостатка информации по названным позициям. Основываясь на анализе доступной литературы, в настоящий момент существует возможность ответить на поставленные вопросы либо полностью, либо частично, а значит – сделать выбор тактики лечения ДГПЖ более осознанно, в интересах пациента.

Клинические руководства ведущих урологических ассоциаций рассматривают терапию ДГПЖ препаратами группы И5 α Р исключительно в режиме длительного применения. Так, Европейская ассоциация урологов (ЕАУ) для лечения ненейрогенных СНМП у мужчин рекомендует прием И5 α Р при увеличенной предстательной железе в течение многих лет, но не менее 6–12 мес, когда уже возможна оценка их клинической эффективности. Интермиттирующий режим рассматривается ЕАУ для монотерапии α -АБ у тех пациентов, у которых достигнута поло-

жительная динамика выраженности симптомов (снижение суммарного балла IPSS). Комбинированное лечение должно быть назначено на срок не менее 12 мес с рассмотрением возможности отмены α -АБ из комбинации через полгода [4]. Эксперты Американской ассоциации урологов (ААУ) и Национального института здравоохранения и клинического мастерства (NICE, Великобритания) не дают конкретных рекомендаций относительно длительности и режимов приема И5 α Р и α -АБ, отмечая при этом достоверную пользу от их назначения и недостаточность данных для рекомендации интермиттирующих режимов [9, 10]. При этом эксперты NICE рекомендуют оперативное лечение при неудаче медикаментозного лечения или при СНМП тяжелой степени. В отличие от Британских экспертов, ААУ рассматривает возможность операции только в случаях неэффективности медикаментозных средств или при желании пациента. Протокол лечения ДГПЖ в Украине в части показаний к оперативной тактике при неосложненной ДГПЖ приближается к Американским рекомендациям. В нем отмечается, что оценка эффекта α -АБ должна проводиться через 1–2 мес, И5 α Р – через 6 мес при том, что безопасность финастерида доказана при непрерывном его приеме в течение 10 лет [5]. Таким образом, отечественный протокол лечения ДГПЖ вполне соответствует ведущим мировым рекомендациям, что не находит, однако, отражения в соотношении пациентов, принимающих медикаментозную терапию в Украине (47%) и Европе (82%).

Повторные вмешательства после ДГПЖ-обусловленных хирургических вмешательств в сравнении с вероятностью операции на фоне терапии И5 α Р. В продолжение дискуссии о приоритете консервативных или оперативных тактик весьма полезно оценить и сравнить риск повторной операции в связи с ДГПЖ и риск операции в ходе медикаментозного лечения. Мета-анализ 29 рандомизированных клинических исследований продемонстрировал, что в течение 16 мес после выполнения ТУРПЖ повторное лечение проводят в 2,6% случаев (95% ДИ 0,5–4,7) [13]. По данным другого масштабного исследования, в ходе которого оценивали эффективность ТУРПЖ у более чем 23 тыс. пациентов, повторная коррекция везико-уретрального сегмента (ТУРПЖ, уретротомия или рассечение шейки мочевого пузыря) в течение 1 года была проведена в 5,8%

Частота (%) повторных операций у пациентов с ДГПЖ после лечения первой линии

Терапия первой линии	Время наблюдения после начала лечения, годы							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Хирургическое лечение ДГПЖ [14]	5,8	-	-	-	12,3	-	-	14,7
Дутастерид+/-тамсулозин, CombAT [12]*	1,7	3,1	4,5	5,9	-	-	-	-
Финастерид, PLESS [17]*	1,2	2,7	3,3	4,8	-	-	-	-
И5αР +α-АБ, Shin [16]*	-	0	1,2	2	2	2,4	2,4	2,8

*Приведены результаты непрямого сравнения в неоднородных группах. Например, в исследовании CombAT включали пациентов с объемом ПЖ более 30 см³, в исследовании PLESS – пациенты с увеличенной ПЖ по результатам ректального исследования. В целом, в CombAT участвовали больные с более высоким риском прогрессирования, чем в исследовании PLESS или Shin.

наблюдений, в течение 5 лет – 12,3 %, а в течение 8 лет – 14,7% [14]. Согласно данным J. Shin и соавторов вероятность ДГПЖ-обусловленной хирургии через 8 лет у пациентов, получавших непрерывную терапию комбинацией И5αР и α-АБ, составляет 2,8% [17]. Среди пациентов, принимавших дутастерид в монорежиме либо в комбинации с тамсулозином в исследовании CombAT (n=3233), оперативному лечению через 1 год подверглись 1,7% больных, через 2 года – 3,1%, через 4 года – 5,9% [12]. В исследовании MTOPS инвазивная терапия в связи с ДГПЖ в течение 4 лет после начала терапии финастеридом либо его комбинацией с доксазозином (n=1150) потребовалась в 2,2% наблюдений. Следует признать, что в это исследование, в отличие от CombAT, включались также пациенты с изначально невысоким риском операции и объемом предстательной железы менее 25 мл [12]. В плацебо-контролируемом 4-летнем исследовании эффективности и безопасности финастерид (PLESS) частота хирургического лечения на фоне терапии данным И5αР также не превышала вероятность повторного хирургического лечения ДГПЖ у больных без курс медикаментозной терапии [17]. Таким образом, утверждение о том, что терапия И5αР при ДГПЖ в лучшем случае откладывает оперативное вмешательство скорее всего несостоятельно, так как частота повторных инвазивных вмешательств на везико-уретральном сегменте после первичной хирургической коррекции не ниже, чем вероятность операции у пациентов, получавших лечение И5αР. Представляется, что прямое проспективное исследование отдаленных результатов медикаментозной и инвазивных видов терапии СНМП было бы очень полезным для подтверждения результатов неярких сравнений, которые суммированы в табл. 1.

Ограничения длительной лекарственной терапии. Решение о длительной лекарственной терапии ограничивается проблемами развития устойчивости и долгосрочной безопасности. Если для сроков терапии 4 года (дутастерид + тамсулозин, CombAT) и 5,5 года (финастерид + доксазозин, MTOPS) возможность названных явлений хорошо изучена и не вызывает беспокойства, то более длительные или даже пожизненные схемы лечения этими препаратами изучены недостаточно. Важность понимания безопасности сверхдлительного лечения особенно важна исходя из факта, что прекращение приема И5αР через 1 год приводит к возвращению объема предстательной железы на первоначальный уровень (91% от исходного объема для финастерид и 88% – для дутастерид) [15].

Результаты 10-летнего наблюдения за пациентами (n=620) со среднетяжелыми формами ДГПЖ, принимав-

шими α-АБ или И5αР+α-АБ [16] в целом повторили выводы более масштабных исследований с этими группами препаратов. Достоверная разница частоты ОЗМ и простатозависимой хирургии между группами комбинированного лечения и монотерапии сохранялась в течение всех десяти лет, начиная со второго. К сожалению, в этом исследовании не были оценены динамика IPSS, объема предстательной железы и уровень простатоспецифического антигена из-за ретроспективного характера наблюдения. Тем не менее, можно с высокой долей вероятности говорить о сохранении эффективности и безопасности приема И5αР в течение многих лет.

Общеизвестным побочным эффектом И5αР справедливо считается нарушение сексуальной функции за счет их влияния на концентрацию и метаболизм тестостерона. Однако частота отмеченных случаев сексуальной дисфункции, связанной с применением И5αР, снижается со временем, и после 2-летнего периода лечения сравнима с контрольной группой. Например, жалобы на снижение либидо на протяжении первого года терапии дутастеридом предъявляют 4% пациентов, а еще через год – менее 1%. Эректильная дисфункция через 1 и 2 года лечения отмечена, соответственно, у 6% и у 2% мужчин, а ретроградная эякуляция – в 2% и в 1% наблюдений [18, 19].

ВЫВОДЫ

Развитие медицинских технологий открывает новые возможности терапии ДГПЖ. В последние десятилетия наметилась тенденция к преобладанию медикаментозных методов лечения ДГПЖ. Показания к хирургическому лечению постоянно сужаются, ограничиваясь практически случаями неэффективности консервативной терапии, развитием осложнений ДГПЖ или желанием больного.

Исследование CombAT – широкомасштабное длительное клиническое испытание, оценивавшее эффективность и безопасность двойного И5αР дутастерид в комбинации с α-АБ тамсулозином, продемонстрировало непрерывное и длительное (4 года) улучшение СНМП и снижение частоты осложнений и ДГПЖ-обусловленных хирургических вмешательств.

Вместе с тем продолжается изучение целесообразности и последствий более длительных курсов лекарственной терапии, а также доказательства возможности интермиттирующих курсов медикаментозной терапии ДГПЖ. Получены первые обнадеживающие результаты 10-летнего опыта непрерывного применения И5αР и α-АБ, которые сохраняли эффективность в течение этого периода и доказательства возможности временной отмены α-АБ из комбинации с И5αР без ущерба для больного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Issa M.M. et al. An assessment of the diagnosed prevalence of diseases in men 50 years of age or older / Am.J. Manag.Care. – 2006; 12 (4 Suppl). – P. 83–89.
2. United Nations. World Population Prospects: The 2008 Revision. [Электронный ресурс]. – Режим доступа <http://esa.un.org/unpp>
3. Yu X., Elliott S.P., Wilt T.J. et al. Practice patterns in benign prostatic hyperplasia surgical therapy: the dramatic increase in minimally invasive technologies / J.Urol. – 2008. – Vol. 180, № 1. – P. 241–245.
4. Oelke M. et al. Guidelines on the Management of Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO): European Association of Urology. – 2012.
5. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим з доброякісною гіперплазією передміхурової залози / Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 135. – К., 2009. – 34 с.
6. Vela-Navarrete R. et al. The impact of medical therapy on surgery for benign prostatic hyperplasia: a study comparing changes in a decade (1992–2002) / BJU Int. – 2005. – Vol. 96, № 7. – P. 1045–8.
7. Основні показники урологічної допомоги в Україні за 2008–2009 роки: [Відомче видання]. – К., 2010. – 204 с.
8. Izard J, Nickel JC. Impact of medical therapy on transurethral resection of the prostate: two decades of change / BJU Int. – 2011. – Vol. 108, № 1. – P. 89–93.
9. The management of lower urinary tract symptoms in men. NICE clinical guideline. Issue date: May 2010. www.nice.org.uk
10. Management of BPH. AUA Guidelines, Revised, 2010.
11. McConnell J.D. et al. Medical therapy of Prostate Symptoms (MTOPS) research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia / N.Engl.J. Med. – 2003. – Vol. 349, № 25. – P. 2387–2398.
12. Roehrborn C. 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. – V. 57. – P. 123–131.
13. Madersbacher S., Marberger M. Is transurethral resection of the prostate still justified? / BJ Urol. – 1999. – Vol. 83, № 3. – P. 227–237.
14. Madersbacher S., Lackner J., Brossner C. et al. Reoperation, myocardial infarction and mortality after transurethral and open prostatectomy: a nation-wide, long-term analysis of 23,123 cases / Eur.Urol. – 2005. – Vol. 47, № 4. – P. 499–504.
15. Jeong Y.B. et al. Effect of discontinuation of 5alpha-reductase inhibitors on prostate volume and symptoms in men with BPH: a prospective study // Urology. – 2009. – Vol. 73, № 4. – P. 802.
16. Shin J. α -Blocker Monotherapy and α -blocker plus 5-alpha-reductase inhibitor combination treatment in Benign Prostatic Hyperplasia: 10 years' long-term results Korean / J.Urol. – 2012. – Vol. 53. – P. 248–252.
17. Roehrborn CG et al. Sustained decrease in incidence of acute urinary retention and surgery with finasteride for 6 years in men with benign prostatic hyperplasia // J Urol. 2004 Mar; 171 (3): 1194–8.
18. McConnell J. 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. – V. 338. – P. 557–563.
19. Andriole G., Kirby R. Safety and tolerability of the dual 5-alpha-reductase inhibitor dutasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia // Eur Urol. – 2003. – V. 44. – P. 82–88.
20. European Commission eurostat database – January 2011. Available at: <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/population/data/data-base>. Accessed 28 September 2011.
21. The BPH survey: a male perspective. Market research undertaken by Kantar Healthcare, an independent market research company that specializes in medical and pharmaceutical studies, on behalf of GlaxoSmithKline (GSK); Summer 2011; Data on file.

*Стаття опублікована при підтримці ООО «ГлаксоСмитКляйн ФармасьютикалсУкраїна».
CIS/DUT/0015/12 (ADRT/10/UA/14.05.2012/6158).*