

# Исследование ПРОСПЕКТ III (ПРОСТАМОЛ: ПЕРСПЕКТИВЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ) ДОБРОКАЧЕСТЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И.И. Горпинченко<sup>1</sup>, Ю.Н. Гурженко<sup>1</sup>, В.В. Спиридоненко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Институт урологии НАМН Украины», г. Киев

<sup>2</sup>ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

Проведена оценка эффективности долгосрочной комбинированной терапии ДГПЖ с применением препаратов Флосин и Простамола<sup>®</sup> уно в течение 3-х лет. Доказан синергизм эффективности двух препаратов при минимуме побочных эффектов.

**Ключевые слова:** доброкачественная гиперплазия предстательной железы, медикаментозная терапия, Флосин, тамсулозин, Простамола<sup>®</sup> уно.

Актуальным вопросом курации доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) является не только получение клинического эффекта в долгосрочной терапии, но и максимальное снижение риска развития нежелательных эффектов, связанных с применением фармацевтических препаратов.

С точки зрения доказательной медицины, первым крупным слепым рандомизированным плацебо-контролируемым исследованием эффективности комбинированной терапии симптомов нижних мочевых путей (СНМП), ассоциированных с ДГПЖ, была работа Н. Лерог и соавторов (1996), где сравнивалась эффективность применения монотерапии теразолином, финастеридом, а также их сочетанного применения и плацебо. С тех пор представлено около 30 исследований, самым масштабным из которых стало исследование MTOPS (McConnell J.D. et al., 2003) с участием 3047 мужчин с ДГПЖ, где сравнивали эффективность моно- и комбинированной терапии доксазозина и финастерида и выявлено, что применение доксазозина снижает риск прогрессирования ДГПЖ на 39%, применение финастерида – на 34%, комбинированная терапия – на 67%.

Эффективность комбинации дутастерида и тамсулозина показана в исследовании ComBAT, заключавшемся в 4-летнем наблюдении и обследовании 4844 мужчин со средней степенью выраженности СНМП, средним объемом остаточной мочи и ПСА. Изучали указанные параметры и процент возникшей необходимости хирургического лечения. Это первое рандомизированное исследование ДГПЖ, свидетельствующее о достоверном улучшении показателей качества жизни при комбинированной терапии, по сравнению с лицами, получавшими монотерапию. Было отмечено снижение уровня ПСА у лиц, получавших в течение 6 нед препарат 5 $\alpha$ -редуктазы, что не наблюдалось при приеме  $\alpha_1$ -адреноблокатора тамсулозина. Преимущество терапии заключалось в купировании СНМП, замедлении роста гиперплазии, снижении риска развития острой задержки мочеиспускания и хирургического вмешательства.

Таким образом, были получены доказательства эффективности комбинации тамсулозин–дутастерид на урологический статус и качество жизни мужчин с ДГПЖ, что, однако, не позволило снять вопрос о развитии побочных эффек-

тов ингибитора 5 $\alpha$ -редуктазы как компонента комбинированной терапии.

Ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы как одни из самых важных препаратов при ДГПЖ активно используют в мировой практике. Будучи признанными во всем мире, представители этой группы имеют также ряд особенностей, о которых всегда следует помнить. При условии ранней верификации ДГПЖ, пациенту чаще назначают фитопрепараты, с высокой долей вероятности применения экстракта пальмы *Serenoa repens*. При первичном обращении пациента и верификации ДГПЖ высокой степени врачи чаще склонны назначать  $\alpha_1$ -адреноблокаторы или синтетические ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы. Как известно, фитопрепараты, применяемые при ДГПЖ, имеют разный состав и неравноценны по клиническим эффектам.

Одним из основных патофизиологических механизмов развития ДГПЖ является нарушение конъюгации дегидротестостерона, поэтому применение синтетических ингибиторов 5 $\alpha$ -редуктазы (финастерид, дутастерид) сказывается на андрогенном статусе мужчины, снижая либидо и эрекции, а также оказывает влияние на вегетативные функции мужчины в пожилом возрасте. Как указывалось в наших предыдущих исследованиях, выходом в такой ситуации является применение природного ингибитора 5 $\alpha$ -редуктазы Простамола<sup>®</sup> уно. Как известно, рекомендации по назначению долгосрочной терапии Простамолом<sup>®</sup> уно обусловлены наличием у него антипролиферативного, трофического и противоотечного действия. Механизм указанных эффектов основывается на ингибировании синтеза простагландинов в простатической ткани, снижении уровня активных кислотных радикалов в нейтрофильных гранулоцитах человека, подавлении пролиферации эпителиальных клеток предстательной железы (ПЖ) за счет угнетения эпидермального и базального факторов роста, ингибировании роста ПЖ посредством связывания пролактина с рецепторами в железе и наличии антиэстрогенного эффекта.

В собственных научных работах, посвященных оценке данных мультицентровых исследований в Украине, нами была отмечена безопасность применения монотерапии и комбинации Флосина (тамсулозин) и Простамола<sup>®</sup> уно (экстракт *Serenoa repens*). Длительный срок применения указанной комбинации сопровождался оценкой рисков развития нежелательных побочных реакций, как при постоянном, так и при интермиттирующем приеме указанной комбинации.

По данным отечественных и зарубежных исследователей, клинические эффекты финастерида и Простамола<sup>®</sup> уно при ДГПЖ эквивалентны, при этом Простамола<sup>®</sup> уно оказывает достоверно меньшее влияние на параметры андрогенного статуса, не вызывая побочных эффектов, на что указывает Руководство Европейской ассоциации урологов (2014).

Проведение исследования ПРОСПЕКТ («ПРОСтамол: Перспективы Комбинированной Терапии»), с участием 2240 пациентов с ДГПЖ из всех регионов Украины, подтвердило эффективность и безопасность комбинированной терапии Флосином и Простамолом® уно. Данные, полученные в различных урологических центрах Украины, свидетельствовали о полном соответствии результатам исследований, проводимых в других европейских странах. Это явилось доказательством того, что оперативное лечение давно потеряло статус «золотого стандарта» для ДГПЖ II–III стадии, уступив место консервативной терапии.

В собственной научной работе (2010) мы провели оценку эффективности и переносимости 3-месячной комбинированной терапии, включающей препараты Флосин и Простамол® уно фармацевтической компании Berlin-Chemie Menarini Group, у больных, страдающих ДГПЖ II стадии. Высокий синергизм клинической эффективности и комплаентности указанной комбинации заключался в достоверном улучшении СНМП различной степени выраженности (93,7% больных клинической группы и 90% больных, получавших доксазозин и финастерид). При этом побочные эффекты (головокружение, ретроградная эякуляция) наблюдались у 4,7% лиц, получавших Флосин и Простамол® уно, в то время как в группе пациентов, принимавших доксазозин и финастерид, побочные эффекты (головная боль, головокружение, снижение либидо, снижение эрекции, нарушение оргазма) регистрировались в 40% случаев.

Учитывая получение столь обнадеживающих данных украинских урологов, сравнительное исследование ПРОСПЕКТ II было продолжено с определением параметров уродинамики, размеров железы, уровня ПСА и других лабораторных данных. На протяжении 12 мес пациенты основной группы принимали Флосин в дозе 0,4 мг и Простамол® уно по 1 капсуле на ночь (n=50). Пациенты контрольной группы принимали доксазозин в дозе 2 мг и финастерид по 5 мг 1 раз в сутки. До начала исследования продольный и поперечный размеры ПЖ у пациентов основной группы по данным УЗИ составили соответственно 4,4 и 4,4 см, после лечения – 4 и 4,2 см (в контроле – 4,4–4,5 см и 4,3–4,3 см соответственно). Объем ПЖ в основной группе уменьшился на 21%, в контрольной – на 8%. Динамика показателей объемной скорости мочеиспускания, времени мочеиспускания и объема остаточной мочи на протяжении наблюдения достоверно снижалась в основной группе по сравнению с контрольной. Побочные явления в виде головокружений и ретроградной эякуляции наблюдались у 5,4% пациентов основной группы и у 43,3% контрольной группы (головная боль, головокружение, снижение либидо, снижение эрекции и нарушение оргазма).

Таким образом, проект ПРОСПЕКТ II указывал на высокую эффективность комплексной терапии Флосином и Простамол® уно, которая составила 96,9%, с меньшей частотой побочных эффектов (5,4%) в сравнении с комплексной терапией доксазозином и финастеридом (43,3%).

**Цель исследования:** определить возможности долгосрочной терапии комбинацией Флосин–Простамол® уно в плане оценки качества жизни, возможности улучшения объективных данных урологического статуса и влияния на сексуальный статус у мужчин с ДГПЖ II стадии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 94 мужчины с ДГПЖ II стадии, наблюдавшихся с февраля 2012 по март 2014 года, которые прежде участвовали в исследовании ПРОСПЕКТ II в течение года. По объективным причинам из исследования выбыли пациенты, наблюдавшиеся на кафедрах урологии Крымского государственного медицинского университета и Львовского государственного медицинского университета. Средний возраст пациентов составил 64,6±2,5 года.

Исследуемые были рандомизированы по предварительному анамнезу получаемой терапии на две группы: 1-я группа (клиническая) включала 78 исследуемых, получавших комбинацию Флосин–Простамол® уно, 2-я группа (контрольная) состояла из 16 исследуемых, получавших комбинацию доксазозин–финастерид.

**Критерии включения в исследование:** наличие симптомов LUTS (не менее 16 баллов по шкале IPSS и не менее 3 баллов по опроснику QoL); стабильный прием указанных выше комбинаций Флосин–Простамол® уно или доксазозин–финастерид на протяжении 3-летнего периода, информированное согласие пациента или его родственников на лечение; отсутствие противопоказаний к приему данных средств, описанных производителем в инструкции.

**Критерии исключения из исследования:** наличие ранних послеоперационных осложнений или других инвазивных вмешательств на ПЖ, требующих неотложной помощи (ТЭЛА, инфаркт миокарда); наличие факта приема других фармпрепаратов в течение 1 мес, не регламентированных исследованием; наличие уретрального катетера; эпизод(ы) или риск развития острой ретенции мочи; отсутствие информированного согласия пациента (его родственников); наличие аллергической реакции на любой из компонентов используемых препаратов; острые сердечно-сосудистые и мозговые расстройства у пациентов; выявленный факт малигнизации в ткани ПЖ; объем остаточной мочи более 150 мл; уровень ПСА более 10 нг/мл; нейрогенная дисфункция мочевого пузыря; почечная недостаточность.

## Методика терапии в исследовании

Больные клинической группы получали комбинированную терапию ДГПЖ, включающую тамсулозин (Флосин 0,4 мг/сут, утром после еды) и экстракт *Serenoa repens* (Простамол® уно 1 капсуле в сутки на ночь) на протяжении 24 мес. Больные контрольной группы получали комбинированную терапию ДГПЖ, включающую препараты доксазозин (4 мг/сут перед сном) и финастерид (5 мг/сут после еды) на протяжении 24 мес.

## Регламентация сопутствующего лечения

На время проведения исследования разрешалось назначение препаратов, постоянно используемых для лечения сопутствующих заболеваний, в подобранной дозе. В процессе исследования было запрещено использование следующих препаратов:  $\alpha$ -адреноблокаторы – неселективные  $\alpha_1/\alpha_2$ -адреноблокаторы,  $\alpha_1$ -адреноблокаторы селективного действия, селективные  $\alpha_{1A}$ -адреноблокаторы; транквилизаторы, снотворные препараты; антибактериальные, противовоспалительные средства; иммуностимуляторы.

## Методика обследования больного Набор пациентов

Набор испытуемых осуществлялся из числа пациентов, наблюдавшихся в ходе исследования ПРОСПЕКТ 2, находящихся на амбулаторном лечении и соответствующих указанным выше критериям включения/исключения.

## Методы обследования

Первый визит включал подписание информированного согласия, анкетирование и проведение предварительного обследования. Клинические методы заключались в измерении АД, ЧСС, пульса, температуры тела, наружного осмотра, пальцевого осмотра ПЖ ректально. Инструментальные методы включали УЗИ ПЖ и мочевого пузыря с определением объема остаточной мочи, урофлоуметрии, ЭКГ. К лабораторным методам относили: анализ крови клинический, анализ мочи общий, ПСА, биохимический анализ крови, анализ крови на глюкозу, нитритный тест мочи.

Динамика изменений объема ПЖ (см<sup>3</sup>) по данным ТРУЗИ

Группы больных	1 год			2 года	3 года	P
	До лечения	6 мес	12 мес			
1-я группа	44,4±1,3	40,8±1,2	39,2±1,0	37,5±1,4	34,5±1,2	<0,05
2-я группа	45,0±1,2	40,2±1,3	38,9±1,1	37,2±1,3	33,9±1,3	<0,05

Таблица 2

Данные урофлоуметрии у исследуемых в динамике

Группы больных	1-я					2-я				
	До лечения	6	12	24	36	До лечения	6	12	24	36
Сроки наблюдения, мес										
Объемная скорость мочеиспускания, мл/с	8,02±0,9	10,7±1,1	11,8±1,2	13,7±1,2	15,2±1,3	8,5±1,0	10,1±1,2	11,2±1,2	13,2±,2	14,8±11,2
Время мочеиспускания, с	26,0±2,1	19,0±1,5	16,2±1,1	13,4±1,1	11,9±0,8	27,2±,1	22,0±1,7	17,2±1,3	13,7±.1	12,1±0,9

Примечание: все данные соответствуют p<0,05.

Анкетирование заключалось в заполнении пациентом опросника по шкалам: IPSS, QoL, МИЭФ (международный индекс эректильной функции).

### Схема обследования

Период обследования (ориентировочная продолжительность – 2–3 дня) состоял из оценки соответствия пациента критериям включения/исключения. Свое согласие продолжить участие в исследовании ПРОСПЕКТ III каждый пациент подтвердил подписью в форме информированного согласия.

### Оценка эффективности и переносимости Критерии эффективности

Субъективными критериями оценки эффективности действия препарата являлись улучшение общего состояния пациента; уменьшение дизурических появлений (поллакиурии, никтурии, странгурии). В качестве объективных критериев нами были приняты Международная оценка шкалы симптомов (IPSS), индекс качества жизни (QoL), международный индекс эректильной функции, объем остаточной мочи, объем предстательной железы, максимальная скорость мочеиспускания.

### Оценка переносимости исследуемого исследования

Переносимость препарата оценивали на основании субъективных симптомов и ощущений, сообщаемых пациентом, и объективных данных, полученных в процессе лечения в конце 6, 12, 24-го и 36-го месяцев. Учитывалась динамика лабораторных показателей, а также частота возникновения и характер побочных реакций.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Объективным показателем наличия ДГПЖ являлось выявление увеличения ПЖ при трансректальном ультразвуковом исследовании (ТРУЗИ), проводившемся в начале, середине и в конце исследования (1, 12 и 36 мес).

Как видно из данных табл. 1, динамика уменьшения объема ПЖ была положительной в обеих исследовательских группах. Она характеризовалась развитием быстрого эффекта первый месяц лечения, с последующим стабильным уменьшением размеров ПЖ на протяжении исследования. В 1-й группе к концу 12-го месяца уменьшение объема ПЖ было на 11,8%, а к концу 36-го месяца – на 22,3%. У лиц 2-й группы уменьшение ПЖ в 12 и 36 мес составляло соответственно 13,6% и 24,7% (p<0,05). Представленные различия в показателях свидетельствовали об эффективности комбинации в 1-й группе, сопоставимой по клинической эффективности с данными во 2-й группе.

Эффективность проводимой терапии, в контексте влияния на обструктивный компонент, оценивалась на основании урофлоуметрических показателей. Согласно данным показателей объемной скорости мочеиспускания и времени мочеиспускания было установлено, что на протяжении 1-го месяца терапии происходило недостоверное их улучшение. На 6-й месяц отмечено стабильное улучшение показателей в 1-й группе, где показатели были достоверно лучше, чем во 2-й, при сравнении с данным до лечения. К концу 1-го года у лиц 1-й группы отмечен хороший результат лечения, сопоставимый с данными во 2-й группе. К концу 3-го года терапии показатели были практически одинаковыми в обеих группах (табл. 2).

Показатели остаточной мочи в исследовании, полученные при сравнении УЗИ-данных до и после мочеиспускания, свидетельствовали об улучшении эвакуаторной функции мочевого пузыря, за счет проводимой терапии. У лиц 1-й группы были получены статистически достоверные данные о более быстром наступлении эффекта в течение первых 6 мес наблюдения, при сравнении с данными во 2-й группе.

Приведенные выше данные коррелировали с показателями объема ПЖ в динамике (табл. 1), что давало возможность предполагать более быстрое наступление положительных эффектов при применении комбинации Флосин–Простамол® уно. Это объясняется наличием выраженного противовоспалительного компонента экстракта *S. геренс*, который развивается в более ранние сроки, чем опосредованный эффект от применения доксазозина и финастерида. Противовоспалительный эффект создает условия для уменьшения

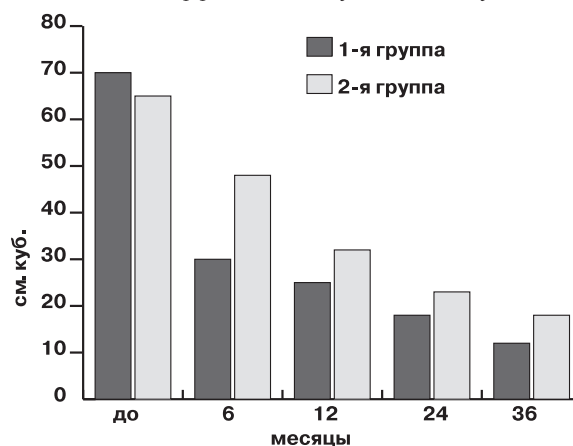


Рис. 1. Динамика уменьшения остаточной мочи после микции

Показатели остаточной мочи в динамике (см<sup>3</sup>)

Сроки	До	6 мес	12 мес	24 мес	36 мес	P
1-я группа	69,5±5	30±2	25±3	19±2	12±2	<0,05
2-я группа	64±5	48±3	32±32	24±	18±22	<0,05

Таблица 4

Динамика индексов IPSS и показателя качества QoL

Группы больных	IPSS					QoL				
	До лечения	6	12	24	36	До лечения	6	12	24	36
1-я группа	18,3±1,0	16,2±1,1	13,8±0,8	12,7±0,7	11,9±0,8	5,4±0,3	3,5±0,4	3,2±0,3	2,9±0,2	2,6±0,2
2-я группа	18,0±1,1	17,1±0,9	14,3±0,9	12,9±0,7	12±0,8	5,4±0,2	4,0±0,2	3,6±0,3	3,2±0,2	2,9±0,2

Примечание: все показатели при p<0,05.

Таблица 5

Динамика показателей МИЭФ

Показатель	Исходно	1-я группа		2-я группа	
		12 мес	36 мес	12 мес	36 мес
Эректильная функция	13,8±1,4	21,33±0,71**	26,18±0,34**	14,5±0,23**	16,8±0,23**
Удовлетворенность половым актом	7,9±0,50	11,40±0,22**	13,05±0,48**	8,50±0,50**	9,45±0,43**
Оргазм	4,5±0,37	6,20±0,42**	8,57±0,50**	5,12±0,46**	5,90±0,30**
Либи́до	6,00±0,20	7,77±0,25**	9,01±0,42**	5,91±0,40**	6,71±0,45**
Общая удовлетворенность	4,61±0,48	5,90±0,55	8,56±0,46**	5,44±0,32**	6,57±0,26**

Примечания: \* – p<0,05; \*\* – p<0,01 (по отношению к исходному уровню).

интерстициального отека тканей ПЖ, что потенцируется мощным прокинетическим действием тамсулозина на мышечный, рецепторный и выводящий аппарат ПЖ.

Стабильное улучшение урофлоурометрических показателей во 2-й группе к концу 1-го года наблюдения, несколько отставало от таковых в 1-й группе, и нормализовалось к 3-летнему сроку наблюдения.

Таким данным соответствовали и показатели динамики уменьшения объема остаточной мочи после микции (рис. 1).

Как видно из данных табл. 3, показатель остаточной мочи после микции, в процессе наблюдения имел тенденцию к уменьшению в обеих группах. При этом, как и в урофлоурометрических показателях, наилучший результат в наименьшем временном интервале был получен у лиц 1-й группы (p<0,05). Выравнивание показателей между группами происходило к концу 1-го года наблюдения, что отражалось в данных анкетирования пациентов по шкале IPSS и показателю QoL.

Клиническую эффективность комплексного лечения в обеих группах оценивали также на основании динамики индексов IPSS и качества жизни, которая продемонстрирована в табл. 4.

Показатели табл. 4 свидетельствуют о практической нормализации мочеиспускания у больных клинической и контрольной групп. При этом наибольшая динамика видна у лиц 1-й группы на 6-й месяц лечения, а выравнивание показателей с данными 2-й группы происходило только к концу 1-го года наблюдения. Это свидетельствует о преимуществе терапевтической комбинации Флосин–Простамол® уно, при сравнении с комбинацией доксазозин–финастерид, а также отражает позитивную корреляцию этих данных с указанными выше данными УЗИ и урофлоурометрическими индексами.

Отдельно были изучены возможности влияния соответствующего вида лечения в разных клинических группах на сексуальную функцию мужчин. Пациенты были рандомизированы по стандартным критериям. Таким образом, в 1-й группе было выделено 48 пациентов, живущих половой жиз-

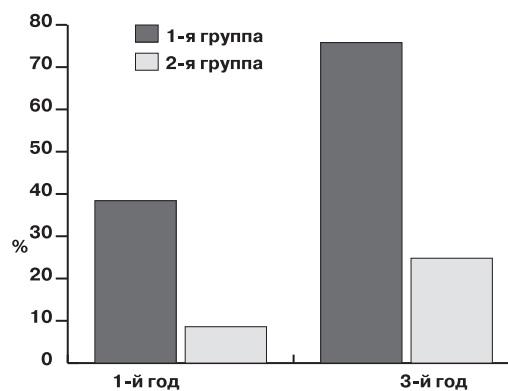


Рис. 2. Динамика изменений сексуальной функции у исследуемых лиц

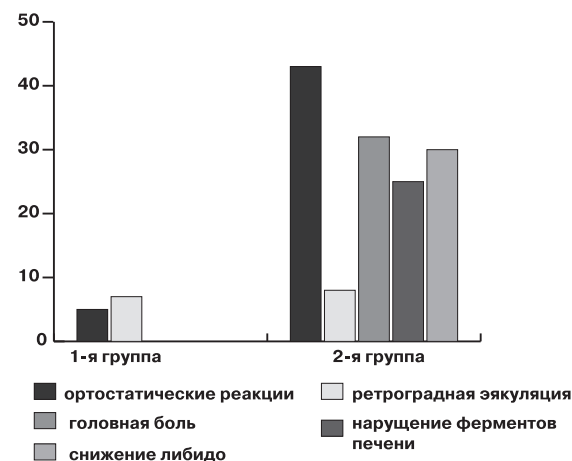


Рис. 3. Уровень регистрации побочных эффектов в исследовании



ню, во второй – 9 пациентов. Опрос проводили по стандартизированной анкете МИЭФ в указанные в исследовании сроки. Показатели анкетирования в баллах свидетельствовали о степени расстройств составляющих эректильной функции: эректильной (1–30 баллов), удовлетворенности половым актом (0–15), оргазма (0–10), либидо (2–10), общей удовлетворенности (2–10 баллов).

Данные анкетирования МИЭФ в группах, позволили констатировать факт положительного влияния комбинации Флосин–Простамол® уно на эректильную функцию мужчин.

Таким образом, у лиц 1-й группы было установлено статистически достоверное улучшение показателей сексуальной функции к концу 1-го года непрерывного приема комбинированной терапии, которое сохранялось к концу исследования. Во 2-й группе аналогичные критерии демонстрировали намного худшие показатели, не имеющие статистически достоверного улучшения на протяжении всего исследования.

Суммарные изменения интегративных показателей сексуальной функции, согласно табл. 5, отражены на рис. 2.

Значительное улучшение сексуальной функции у лиц, получавших на протяжении 3 лет комбинацию препаратов Флосин и Простамол® уно, заключается в возможностях влияния данных препаратов на половую систему мужчин.

Как было указано ранее, тамсулозин способен вызывать умеренную вазодилатацию сосудов пещеристых тел, с раздражением барорецепторов. Вторым компонентом обусловлено снижение активности простагландинового каскада в тканях ПЖ, антифлогенное и трофическое действие экстракта *S. gerens*. При применении финастерида данные эффекты не наблюдаются, а наоборот, отмечается снижение активности ПЖ и, как следствие, снижение эректильной функции и сексуальной активности мужчин.

Частота возникновения побочных эффектов у лиц разных групп сочеталась с данными мировой литературы и указывала на достоверно высокий уровень регистрации нежелательных явлений (НЯ) во 2-й группе.

У 4 лиц 1-й группы при первых приемах препарата наблюдались ортостатические реакции от легкой до средней степени тяжести, в основном при проведении планового измерения артериального давления и частоты пульса в положении стоя через один час после дозирования. Эти НЯ более вероятно отображают антагонизм альфа-адренорецепторов, и подобные реакции, как известно, ослабляются тахифилаксией при повторном дозировании (эффект «первой дозы»). Серьезных НЯ зарегистрировано не было, также ни одно НЯ не привело к досрочному выходу участника из исследования. Ни одно из НЯ не подвергло участников неоправданному риску. Кроме того, ограничивающих данных по безопасности относительно результатов ЭКГ в 12 отведениях, 24-часового холтеровского мониторирования ЭКГ, медицинского осмотра и клинических лабораторных анализов через 24 ч после дозирования, получено не было. Отмеченная ретроградная эякуляция у 5 (6,4%) лиц 1-й группы исчезла самостоятельно в 4 случаях, без исключения из исследования и отмены препарата. У лиц 2-й

группы наиболее частым НЯ была ортостатическая реакция (n=7, 43,7%) возникавшая в ортостазе, что связано с неселективной  $\alpha_1$ -адренолитической активностью доксазолина. У лиц 2-й группы вторым частым НЯ была головная боль (n=6, 37,5%) как результат  $\alpha_1$ -адренолитического влияния доксазолина на венозный отток в сосудах головного мозга. Во 2-й группе отмечалось НЯ в виде повышения уровня печеночных ферментов (n=4, 25,0%), что при сравнении с отрицательным результатом у лиц 1-й группы, указывало на определенную фармакологическую нагрузку. Все побочные эффекты были подвергнуты статистическому анализу, с определением суммарного процента НЯ. У лиц 1-й группы он составил 5,75%, 2-й – 33,1%, с детальным указанием на рис. 3.

Фармакологическая комбинация тамсулозина и экстракта *S. gerens* включает ингибирование  $\alpha_1$ -адренорецепторов и подавление опосредованной системой факторов роста пролиферации клеток, которые, как ожидается, будут положительно влиять как на динамический, так и статический компонент ДГПЖ/СНМП. Эти эффекты опосредованы разными классами компонентов, которые включают растительные фитостеролы и антипролиферативные факторы.

Антагонизм к  $\alpha$ -адренорецепторам, сосредоточенным главным образом в зоне ПЖ и шейки мочевого пузыря, характеризуется и положительным влиянием на эректильную функцию. Возникающая вазорелаксация в сосудах кавернозной ткани обусловлена эффектами блокады пре- и постсинаптических  $\alpha_2$ -адренорецепторов, с повышением нейронального синтеза NO. Не последнюю роль в эффектах тамсулозина играет и феномен релаксации гладкомышечных тканей мочевого пузыря как органа с автономной нервной системой, что влияет на компонент синдрома гиперактивности последнего.

Полученные результаты свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности исследуемых препаратов. Случаев ухудшения состояния зафиксировано не было. Улучшения различной степени выраженности отметили 94,2% больных клинической группы и 89,3% больных контрольной группы.

## ВЫВОДЫ

1. Эффективность использования 3-летней комбинированной терапии с применением препаратов Флосин и Простамол® уно составила 94,1%, а в контрольной группе (доксазолин и финастерид) – 89,3% (p<0,05).
2. Долгосрочная комбинированная терапия с использованием препаратов Флосин и Простамол® уно хорошо переносилась пациентами с низкой частотой развития побочных эффектов (5,75% случаев). При комбинировании препаратов доксазолина и финастерида побочные явления наблюдались у 33,1% пациентов (p<0,05).
3. Доказано, что долгосрочная комбинированная терапия с применением Флосина и Простамол® уно является оптимальной для лечения пациентов с ДГПЖ II стадии, поскольку обеспечивает синергизм эффективности двух препаратов при минимуме побочных эффектов.

## Дослідження ПРОСПЕКТ III (ПРОСТАМОЛ: ПЕРСПЕКТИВИ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ДОБРОЯКІСНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ I.I. Горпинченко, Ю.М. Гурженко, В.В. Спиридоненко

Проведена оцінка ефективності довгострокової комбінованої терапії ДГПЗ з застосуванням препаратів Флосин і Простамол® уно протягом 3-х років. Доведений синергізм ефективності двох препаратів при мінімумі побічних ефектів.

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

## The research of PROSPECT III (PROstamol uno Perspectives of Combined Therapy) of benign prostatic hyperplasia I.I. Gorpichenko, Y.M. Gurzhenko, V.V. Spiridonenko

Assessed the effectiveness of long-term combination therapy of BPH with drugs and Flosin Prostamol® uno within 3 years. Proved the effectiveness of the synergy of two drugs with minimal side effects.

**Key words:** benign prostatic hyperplasia, treatment, Flosin, tamsulosin, Prostamol® uno.

## Сведения об авторах

**Горпинченко Игорь Иванович** – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9а.  
E-mail: sexology@sexology.kiev.ua

**Гурженко Юрий Николаевич** – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9а.  
E-mail: sexology@sexology.kiev.ua

**Спирidonенко Владимир Владимирович** – ГУ «Луганский Государственный Медицинский Университет», 91045, г. Луганск, кв. 50-летия Обороны Луганска, 1

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wilde M.I., McTavish D. Tamsulosin. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the management of symptomatic benign prostatic hyperplasia // *Drugs*. – 1996. – 52. – 883–898.
2. Wolzt M., Fabrizio V., Dorner G.T., Zanaschka G., Leufkens P., Krauwinkel W.J., Eichler H.G. Pharmacokinetics of tamsulosin in subjects with normal and varying degrees of impaired renal function: an open-label single-dose and multiple-dose study // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 1998. – 54. – 367–373.
3. Dunn C.J., Matheson A., Faulds D.M. Tamsulosin: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the management of lower urinary tract symptoms // *Drugs Aging*. – 2002. – 19. – 135–161.
4. Andersson K.E. Alpha-adrenoceptors and benign prostatic hyperplasia: basic principles for treatment with alpha-adrenoceptor antagonists // *World J. Urol.* – 2002. – 19. – 390.
5. Miyazawa Y., Forrest A., Schentag J.J., Kamimura H., Swarz H., Ito Y. Effect of concomitant administration of cimetidine hydrochloride on the pharmacokinetic and safety profile of Tamsulosin hydrochloride 0.4 mg in healthy subjects // *Current Therapeutic Research*. – 2002. – 63. – 15–26.
6. Chueh S.C., Guh J.H., Chen J., Lai M.K., Ko F.N., Teng C.M. Inhibition by tamsulosin of tension responses of human hyperplastic prostate to electrical field stimulation // *Eur. J. Pharmacol.* – 1996. – 305. – 177–180.
7. Harada K., Ohmori M., Kitoh Y., Sugimoto K., Fujimura A. A comparison of the antagonistic activities of tamsulosin and terazosin against human vascular alpha1-adrenoceptors // *Jpn. J. Pharmacol.* – 1999. – 80. – 209–215.
8. Maruenda J., Bhatnagar V., Lowenthal D.T. Hypertension in the elderly with coexisting benign prostatic hyperplasia // *Urology*. – 1999. – 53. – 7–12.
9. Lowe F.C. Coadministration of tamsulosin and three antihypertensive agents in patients with benign prostatic hyperplasia: pharmacodynamic effect // *Clin. Ther.* – 1997. – 19. – 730–742.
10. Mann R.D., Biswas P., Freemantle S., Pearce G. and Wilton L. The pharmacovigilance of tamsulosin: event data on 12484 patients // *BJU Int.* – 2000. – 85. – 446–450.
11. De la Rosette J.J., Kortmann B.B., Rossi C., Sonke G.S., Floratos D.L. and Kiemeny L.A. Long-term risk of retreatment of patients using alpha-blockers for lower urinary tract symptoms // *J. Urol.* – 2002. – 167. – 1734–1739.
12. Shakir S., Pearce G. and Mann R.D. Finasteride and tamsulosin used in benign prostatic hypertrophy: a review of the prescription-event monitoring data // *BJU Int.* – 2001.

*Статья поступила в редакцию 23.09.2014*