

УДК 616.65-002-007.61-085-055.1

Д.В. ЕРГАКОВ, А.Г. МАРТОВ

Отделение малоинвазивной урологии ГКБ №57 ДЗ г. Москвы; кафедра урологии ИПК ФМБА РФ

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА КОНСЕРВАТИВНУЮ ТЕРАПИЮ СИМПТОМОВ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У МУЖЧИН

В обзоре литературы обобщены последние данные о монотерапии и комбинированном лечении симптомов нижних мочевых путей у мужчин с доброкачественной гиперплазией простаты. Отдельное внимание уделено последним публикациям по данной теме, результаты которых были доложены на 30-м Конгрессе Европейской ассоциации урологов. Альфа-адреноблокаторы, ингибиторы 5 α -редуктазы, м-холиноблокаторы, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа служат основным классом препаратов для монотерапии. Комбинированная терапия вышеуказанными классами препаратов представляется наиболее перспективной частью данного направления в урологии, позволяя повышать эффективность лечения симптомов нижних мочевых путей вследствие доброкачественной гиперплазии простаты. Персонализированный подход к терапии включает тщательное обследование пациента и назначение терапии, согласно его индивидуальным нуждам.

Ключевые слова: симптомы нижних мочевых путей у мужчин, α -адреноблокаторы, М-холиноблокаторы, ингибиторы 5-альфа-редуктазы, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, комбинированная терапия.

Симптомы нижних мочевых путей (СНМП) у мужчин являются весьма распространенной проблемой. Частота их весьма варьируется и с возрастом нарастает, превышая 50% у мужчин пожилого и старческого возраста [1]. Традиционно развитие СНМП ассоциировалось с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). Однако данные исследований последних двух десятилетий показывают, что в патогенезе СНМП важную роль играет нарушение функции мочевого пузыря [2]. Крайне редко представляя собой угрозу для жизни, персистирующие СНМП снижают качество жизни, а также, по последним данным, сопровождаются развитием эректильной дисфункции, что усугубляет социальную дезадаптацию больных [3].

В настоящее время активно изучаются новые подходы к лечению заболеваний, которые сопровождаются развитием СНМП [4]. На прошедшем в начале 2015 г. 30-м юбилейном Конгрессе Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) данной проблеме было уделено большое внимание. Целью настоящей работы является критический анализ последних данных по консервативной терапии СНМП, представленных в литературе и на указанном конгрессе.

В настоящее время для лечения СНМП используют несколько групп препаратов: α 1-адреноблокаторы (α 1-АБ), ингибиторы 5 α -редуктазы (5-АРИ), м-холиноблокаторы (м-ХБ), ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (иФДЭ-5), а также фитопрепараты [5]. На 30-м Конгрессе ЕАУ был провозглашен персонализированный подход к лечению пациентов, который предусматривает постепенный отход от стандартной монотерапии к индивидуальному подбору комбинированной терапии в зависимости от имеющихся у пациента симптомов [6]. Отдельное внимание было уделено половой функции пациентов со средними и тяжелыми проявлениями СНМП [7]. Отмечено, что за последние

20 лет значительно возросла частота сообщений о новых случаях эректильной дисфункции и СНМП, что связано с большей осведомленностью пациентов и врачей [4].

Альфа1-адреноблокаторы являются препаратом первой линии терапии СНМП при ДГПЖ. Причинами данного факта служат длительный опыт их использования, изученный профиль безопасности, быстрое начало действия и высокая эффективность. К достоинствам препаратов данной группы относятся наличие у них давно известного, хорошо изученного, понятного и быстрого механизма действия. Назначение АБ приводит к стойкому и воспроизводимому улучшению как субъективных (I-PSS (-3 балла), так и объективных (Qmax (+1–1,5 мл/с, Vres) симптомов заболевания. В настоящее время практическое значение имеют два суперселективных α 1-АБ: тамсулозин и силодозин. Подобный выбор обусловлен хорошим профилем безопасности обоих препаратов в связи с преимущественным связыванием с α 1-адренорецепторами гладких мышц шейки мочевого пузыря и простаты. Среди работ по сравнению силодозина и тамсулозина стоит отметить исследование S. Pande и соавт. [8], согласно выводам которого препараты сопоставимы по эффективности, но ретроградная эякуляция чаще развивалась в группе силодозина. По данным открытого 9-месячного исследования N. Osmani и соавт. [9], развитие сексуальной дисфункции при терапии силодозином послужило причиной отмены препарата лишь в 1,6% наблюдений. Тем не менее в двух исследованиях отмечено негативное влияние терапии силодозином на половую функцию сексуально активных мужчин – при обследовании было отмечено увеличение в размерах семенных пузырьков [9, 10].

Сразу три работы, доложенные на 30-м Конгрессе ЕАУ, были посвящены критериям неэффективности монотерапии α 1-АБ. Группа авторов из Южной Кореи [11]

Автор для связи: Д.В. Ергаков – врач отделения малоинвазивной урологии ГКБ №57; e-mail: dergakov@mail.ru

Author to contact: D.V. Ergakov – physician of minimally invasive urology CCP №57; e-mail: dergakov@mail.ru

использует в качестве интегрального показателя длину простатического отдела уретры, отмечая, что при длине простатического отдела уретры более 4,53 см и длине переходной зоны более 3,35 см первичная консервативная терапия оказалась неэффективной и пациенты были оперированы в течение года от начала терапии. Всего в рамках исследования были обследованы 688 пациентов старше 50 лет в 5 центрах в течение первых 9 месяцев 2014 г. и только 37 (5,4%) из них были выполнены операции. Чувствительность вышеуказанных прогностических критериев составила 83,3%, а специфичность длины переходной зоны была несколько выше – 77,9 против 61,6% для длины простатического отдела уретры.

В двух других работах в качестве дополнительного критерия неэффективности консервативной терапии аналогичного показателя использовали выраженность внутривезикулярного роста (протрузии) ДГПЖ [12, 13]. Суммарно в обоих исследованиях уровень внутривезикулярной протрузии, измеряемой при трансректальном УЗИ, был исследован у 400 мужчин, которым был назначен тамсулозин. Разделение на группы в обоих исследованиях было разным. По данным итальянской группы исследователей [12], эффективность монотерапии тамсулозином при уровне внутривезикулярной части менее 5 мм была в 59 раз выше, чем у пациентов с внутривезикулярной протрузией более 5 мм. В работе авторов из Марокко [13] было три группы больных, распределенных по данному показателю, – менее 5 мм, 6–10, более 10 мм. Вывод, сделанный авторами, свидетельствует о незначительной эффективности АБ при выраженности внутривезикулярной протрузии более 10 мм.

Ингибиторы 5 α -редуктазы являются вторым классом препаратов, используемых в терапии СНМП. К данной группе препаратов относятся финастерид и дутастерид [14]. Первый угнетает 5 α -редуктазу только второго типа – подтип фермента, локализованный преимущественно в тканях предстательной железы, второй препарат блокирует оба подтипа фермента. Для препаратов данной группы характерно медленное (3–6 мес) начало действия, для оценки эффективности действия препаратов необходим длительный (годы) и систематический их прием. Клиническая эффективность препаратов данной группы реализуется в снижении риска прогрессирования ДГПЖ (уменьшение риска острой задержки мочеиспускания, снижение потребности в оперативном вмешательстве). Уменьшение выраженности симптомов СНМП происходит в меньшей степени, чем при приеме α 1-АБ. Большой интерес вызвала работа М. Kenichi и соавт. [15], посвященная изучению влияния терапии дутастеридом на плотность костной ткани и гемопоэз у пациентов с ДГПЖ. По мнению авторов, препараты группы 5-АРИ, в частности дутастерид, увеличивая уровень свободного тестостерона, положительно влияют на костный обмен и кроветворную функцию костного мозга. Другой неоднозначной проблемой в терапии 5-АРИ является их применение перед планируемым оперативным вмешательством. Метаанализ, недавно опубликованный китайскими авторами и включивший опыт предоперационной подготовки с использованием 5-АРИ 1489 пациентами, показал

преимущество финастерида перед дутастеридом [16]. В исследовании G. Busetto и соавт. [17] отмечена целесообразность назначения дутастерида в течение 8 нед перед биполярной трансуретральной резекцией предстательной железы только пациентам с объемом железы более 50 см³ (259 пациентов). Эффект дутастерида заключался не только в уменьшении интраоперационной кровопотери, но и в снижении экспрессии сосудистого фактора роста VEGF и CD34 [17]. В недавно опубликованном большом обзоре, посвященном сравнению финастерида и дутастерида, указано, что, несмотря на то, что дутастерид подавляет выработку дигидротестостерона в большей степени, чем финастерид: более 90 против 70%, отдельных клинических преимуществ это не дает [7].

Еще один из актуальных аспектов терапии 5-АРИ – новые правила мониторинга уровня ПСА. С учетом данных исследований с финастеридом (MTOPS, PCPT) и дутастеридом (COMBAT, REDUCE) целесообразно спустя 6 мес от начала терапии 5-АРИ проводить контрольное исследование содержания ПСА и в дальнейшем осуществлять динамическое наблюдение за пациентом; в случае роста уровня ПСА от нового уровня (показатель ПСА через 6 месяцев от момента начала терапии) следует выполнять биопсию простаты, даже если уровень ПСА не превышает возрастную норму [18].

М-холиноблокаторы – третий класс препаратов, используемых для лечения расстройств мочеиспускания у мужчин. Их эффективность обусловлена блокадой М-холинорецепторов. Наибольшее распространение получили селективные и суперселективные м-ХБ (толтеродин, солифенацин) вследствие лучшего профиля безопасности, меньшей выраженности ослабления сократительной активности детрузора, ассоциированной с риском развития задержки мочеиспускания. Показанием к использованию данной группы препаратов является задокументированная гиперактивность детрузора при уродинамическом обследовании. В реальной клинической практике основанием к назначению м-ХБ для лечения расстройств мочеиспускания у пациентов с доброкачественной гиперплазией простаты является преобладание ирритативных жалоб над обструктивными в анкете I-PSS, небольшой объем простаты (менее 30 см³), отсутствие или небольшое (менее 150–200 см³) количество остаточной мочи и максимальная объемная скорость мочеиспускания выше 10 мл/с. Клинический эффект терапии М-ХБ выражается в быстром снижении ирритативных симптомов (на 15–20%) и улучшении качества жизни пациента, так как ирритативные симптомы (позывы, ночная поллакиурия) беспокоят пациентов гораздо больше, чем ослабление струи мочи. Тем не менее вероятность серьезных побочных эффектов – острая задержка мочеиспускания, тахикардия, запор, сухость во рту, повышенная тревожность и бессонница – ограничивают самостоятельное и длительное применение препаратов данного класса. Среди работ по данной теме стоит выделить публикацию V. Sakalis и соавт. [19] о влиянии терапии м-ХБ (солифенацин 5 мг) на уменьшение объема предстательной железы и ее васкуляризацию путем воздействия на М-холинорецепторы сосудов простаты. Авторы указывают на то, что эффект

м-ХБ может быть опосредован воздействием не только на гиперактивный мочевой пузырь, но и на ткани предстательной железы, однако отмечают, что полученные данные требуют более длительного изучения. Другой небезынтесной работой является публикация К. Park и соавт. [20] об опыте использования низких доз м-ХБ пациентами с СНМП вследствие ДГПЖ. Авторы отмечают оптимальное соотношение польза/риск при назначении толтеролина в дозе 2 мг по сравнению с 4 мг и делают следующий вывод: для инициальной терапии М-ХБ целесообразно использовать минимальную дозировку; наличие подобной дозы у толтеролина 2 мг делает его более удобным м-ХБ. По данным литературы, частота острой задержки мочеиспускания на фоне терапии м-ХБ варьируется от 1% в рандомизированных клинических исследованиях до 2,5% в клинической практике [21]. Риск развития данного осложнения наиболее высок в первые 90 дней терапии [22]. Вследствие большей вероятности преобладания гипотонии детрузора в генезе СНМП у пациентов старше 80 лет назначение им препаратов группы М-ХБ также нежелательно в связи с высоким риском развития острой задержки мочеиспускания [23].

Мирабегрон – новый препарат для лечения гиперактивного мочевого пузыря, который расслабляет детрузор путем активации β_3 -адренорецепторов. Главным преимуществом препарата является отсутствие нежелательных явлений, характерных для м-ХБ. Клиническая эффективность препарата в терапии 200 пациентов с СНМП при ДГПЖ была изучена в 12-недельном плацебо-контролируемом исследовании. Авторами не было отмечено негативного влияния на максимальную объемную скорость мочеиспускания и внутрипузырное давление [24]. Для окончательных суждений об эффективности препарата требуются более длительные исследования.

Десмопрессин является синтетическим аналогом антидиуретического гормона вазопрессина и используется для лечения noctурии и ночного энуреза у детей и взрослых. Исследование эффективности препарата на 385 мужчинах с ночной поллакиурией от двух и более раз выявило, что клинический эффект в виде уменьшения количества ночных мочеиспусканий на 33%, т.е. в среднем на 1 раз от исходного, развивается в течение первой недели и сохраняется до конца приема препарата [25]. Терапия десмопрессином может быть более эффективной по сравнению с другими группами препаратов, выгодной для мужчин с преобладанием ночного мочеиспускания вследствие ДГПЖ. У пожилых людей препарат следует назначать с осторожностью вследствие риска развития задержки жидкости в организме, гипонатриемии и ухудшения сердечной деятельности.

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (силденафил, варденафил и тадалафил) продемонстрировали свою эффективность в лечении СНМП мужчин с наличием или без эректильной дисфункции [1]. Несмотря на то, что первое исследование было проведено с силденафилом [26], наибольшее распространение в настоящее время получил тадалафил 5 мг ввиду своих фармакокинетических характеристик [27]. Препарат зарегистрирован в Европе и США для терапии СНМП при ДГПЖ. По данным метаанализа,

на фоне терапии тадалафилом в дозе 5 мг показатель I-PSS увеличивается на 2,8 пункта, показатель МИЭФ – на 5,5 балла в отсутствие влияния на уродинамические показатели – максимальную объемную скорость и уровень внутрипузырного давления [27]. Механизм действия иФДЭ-5 состоит в достижении релаксации шейки мочевого пузыря, предстательной железы и улучшения кровоснабжения органов малого таза путем блокирования фосфодиэстеразы 5-го типа, что приводит к активации каскада системы оксида азота (NO) и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) [26]. Следует, однако, отметить, что в механизме действия препаратов данной группы при СНМП остается гораздо больше вопросов, чем ответов, и механизм гораздо менее ясен и понятен, чем у АБ, м-ХБ и 5-АРИ. Как уже отмечалось выше, не только тадалафил 5 мг используется для терапии СНМП: А. Sakt и соавт. [28] сообщили об успешном использовании силденафила 25 мг по данному показанию.

Фитотерапия является следующей опцией в терапии СНМП при ДГПЖ. Несмотря на большое количество исследований, ни одно из них не обладает достаточной силой с позиций доказательной медицины. Из работ, опубликованных по данной теме, стоит отметить работу Ю. Г. Аляева и соавт. [29] и сообщение А.З. Винарова на последнем конгрессе ЕАУ о 10-летнем опыте терапии экстрактом *Serenoa repens* при СНМП вследствие ДГПЖ. Авторами отмечено уменьшение показателя I-PSS на 4,8 балла и увеличение показателя Qmax на 1,2 мл/с. Преимуществом препаратов данной группы является их великолепный профиль безопасности. Традиционно фитотерапия рассматривается как возможная линия терапии при начальных проявлениях заболевания.

Комбинированная терапия СНМП вследствие ДГПЖ – неизменный хит всех конгрессов и публикаций по данной теме [30]. Преимуществом подобного подхода является как возможность терапевтического синергизма комбинируемых препаратов (АБ+иФДЭ-5, АБ+5АРИ), так и способность одних препаратов нивелировать нежелательные эффекты других (5-АРИ+иФДЭ-5). К недостаткам комбинированного подхода относятся более высокая стоимость лечения, риск комбинации нежелательных явлений, характерных для терапии каждым из препаратов, низкая комплаентность, нередко необходимость сочетанного приема с препаратами для лечения других заболеваний.

Комбинированная терапия АБ и 5-АРИ представляется на сегодняшний день методом выбора для пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания (уровень ПСА выше 1,5 нг/мл, объем предстательной железы более 40 см³) и предполагаемым сроком терапии более года. Было проведено два высококачественных исследования по оценке эффективности данного вида комбинированной терапии (МТОПС, СОМВАТ) [31, 32], продемонстрировавших более высокую эффективность комбинированной терапии по сравнению с монотерапией АБ или 5-АРИ в отношении как субъективных, так и объективных проявлений заболевания. Недавнее исследование CONDUCT показало, что у пациентов группы риска по прогрессированию заболевания ранняя инициация

комбинированной терапии имеет преимущество перед монотерапией с точки зрения риска развития острой задержки мочеиспускания и риска хирургического лечения [33]. Среди работ, представленных на 30-м Конгрессе ЕАУ, стоит выделить публикацию С. De Nunzio и соавт. [34] об изменении толщины стенки мочевого пузыря при добавлении к терапии АБ дутастерида с 4,9 до 2,9 мм, на основании чего был сделан вывод о большей эффективности комбинированной терапии. Два весьма интересных аспекта комбинированной терапии АБ и 5-АРИ обсуждены в метаанализе комбинированной терапии СНМП С. Fuellhase и соавт. [30]. Первое замечание состоит в том, что АБ спустя 6 мес комбинированной терапии можно отменить без риска ухудшения симптомов заболевания, таковы данные исследования SMART [35]. Впрочем, аналогичное исследование было проведено и в Канаде с финастеридом [36]. Второй аспект длительной комбинированной терапии состоит в данных исследований РСРТ и REDUCE о том, что терапия 5-АРИ может снижать общую частоту рака простаты, однако в некоторых случаях может обуславливать гипердиагностику низкодифференцированного рака простаты [37]. Правила мониторинга ПСА у пациентов, постоянно принимавших 5-АРИ, были обсуждены выше, однако врачи и пациенты должны быть хорошо информированы о данных вышеуказанных клинических исследований и при выявлении роста ПСА на фоне терапии 5-АРИ своевременно определять показания к биопсии простаты.

Комбинированную терапию АБ и м-ХБ назначают мужчинам с СНМП, когда монотерапия одним классом препаратов не позволяет достигать значимого эффекта. Согласно данным нескольких рандомизированных клинических исследований (TIMES, ADAM, VICTOR, SATURNE), комбинированная терапия позволяет достигать лучшего контроля над СНМП, чем монотерапия и плацебо [38]. Отдельно стоит выделить исследование TIMES, в котором была группа, где изначально была назначена комбинированная терапия (толтеродин и тамсулозин), тогда как в остальных исследованиях м-ХБ добавлялся к АБ (так называемая add-on therapy). Последующее исследование (NEPTUNE) и его открытое продолжение NEPTUNE II также посвящены оценке эффективности комбинации с фиксированным высвобождением АБ и м-ХБ. В обеих работах также было показано преимущество комбинированной терапии [30].

Можно выделить две особенности данной комбинации. Во-первых, увеличение уровня остаточной мочи не принципиально значимо как в случае монотерапии м-ХБ, хотя во всех исследованиях количество остаточной мочи было менее 200 мл и максимальная объемная скорость мочеиспускания превышала 5 мл/с. Во-вторых, указанную комбинацию лучше назначать пациентам с небольшим (менее 30 см³) объемом простаты [38].

Комбинированная терапия иФДЭ-5 с АБ и 5-АРИ – довольно активно применяемая линия лечения СНМП при ДГПЖ. Интересно, что использование этих препаратов не зависит от наличия или отсутствия эректильной дисфункции [39]. На 30-м Конгрессе ЕАУ были представлены данные об эффективности комбинации тамсулозина и

силденафила в дозе 25 мг в день в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном с участием 150 мужчин [28]. Авторами были отмечены лучшие показатели в группе комбинированной терапии. Преимуществом комбинации по сравнению с монотерапией иФДЭ-5 является улучшение максимальной объемной скорости мочеиспускания и уменьшение оценки по шкале МИЭФ. Следует отметить, что аналогичные данные получены для комбинации тадалафил+тамсулозин [30]. Большинство авторов отмечают, что для четкого определения показаний к данной комбинации требуются дополнительные исследования [40, 41].

Другая комбинация иФДЭ-5 с 5-АРИ представляется крайне перспективной в связи с тем, что препятствием для использования 5-АРИ служит вероятность развития эректильной дисфункции, а совместное использование двух препаратов позволяет проводить длительную терапию без риска сексуальной дезадаптации пациента. В исследовании [41] изучалось совместное использование тадалафила и финастерида. Эффективность комбинированной терапии сравнивали с комбинацией плацебо+финастерид. В обеих группах было 350 пациентов, продолжительность исследования составила 26 нед. В результате исследования было выявлено преимущество комбинированной терапии в оценке показателя I-PSS, наиболее значимое отличие было получено при оценке сексуальной функции пациентов. Идеальным кандидатом для подобной терапии считается пациент с увеличенной (более 50 см³) предстательной железой с легкими проявлениями СНМП, для которого важно сохранение сексуальной функции.

Комбинация м-ХБ с 5-АРИ была изучена D. Chung и соавт. [42]. Пятидесяти одному пациенту, находящемуся на терапии дутастеридом 0,5 мг в течение более 6 мес, дополнительно был назначен толтеродин 4 мг. Критерии включения в исследование: показатель I-PSS более 12, индекс качества жизни более 3, преобладание ирритативной симптоматики (частота микций более 8 за сутки, частота позывов 3 и более раз в сутки). Средний объем простаты был 54,3 см³. В заключение авторы сделали вывод об эффективности и безопасности комбинированной терапии для данной когорты больных. Выбор между добавлением АБ и м-ХБ определяется соотношением ирритативных и обструктивных жалоб, а также уродинамических показателей у конкретного больного.

Персонализированный подход к терапии СНМП, провозглашенный на 30-м юбилейном Конгрессе ЕАУ, означает, что на основании результатов качественно проведенного обследования пациента, включающего полноценную оценку субъективных (I-PSS, QoL, IIEF), объективных (Qmax, объем остаточной мочи, объем простаты, выраженность внутрипузырной протрузии) и лабораторных показателей (ПСА, анализ мочи, посев мочи, секрет простаты), врач может подобрать индивидуальную терапию СНМП. Данное направление – одно из самых динамично развивающихся в урологии и в самом скором будущем следует ждать новых исследований в этой области (комбинация одного из новых комбинированных препаратов) с еще одним из препаратов (АБ/5-АРИ+иФДЭ-5, АБ/м-ХБ+5-АРИ).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Oelke M., Bachmann A., Descalzeaud A., Emberton M., Gravas S., Michel M.C., N'dow J., Nordling J., de la Rosette J.J. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction // *Eur. Urol.* – 2013. – Vol. 64(1). – P. 118–140
- 2 Chapple C.R., Roehrborn C.G. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder // *Eur. Urol.* – 2006. – Vol. 49(4). – P. 651–658
- 3 Sexton C.C., Coyne K.S., Kopp Z.S., Irwin D.E., Milsom I., Aiyer L.P., Tubaro A., Chapple C.R., Wein A.J. The overlap of storage, voiding and postmicturition symptoms and implications for treatment seeking in the USA, UK and Sweden: EpiLUTS // *BJU Int.* – 2009. – Vol. 103(3). – P. 12–23
- 4 Irwin D.E., Milsom I., Hunskaar S., Reilly K., Kopp Z., Herschorn S., Coyne K., Kelleher C., Hampel C., Artibani W., Abrams P. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study // *Eur. Urol.* – 2006. – Vol. 50(6). – P. 1306–1314
- 5 Chapple C.R., Wein A.J., Abrams P., Dmochowski R.R., Giuliano F., Kaplan S.A., McVary K.T., Roehrborn C.G. Lower urinary tract symptoms revisited: a broader clinical perspective // *Eur. Urol.* – 2008. – Vol. 54(3). – P. 563–569
- 6 Silva J., Silva C.M., Cruz F. Current medical treatment of lower urinary tract symptoms/BPH: do we have a standard? // *Curr Opin Urol.* – 2014. – Vol. 24(1). – P. 21–28
- 7 Pirozzi L., Sountoulides P., Pietro C., Presicce F., Lombardo R., Romero M., De Nunzio C., Tubaro A., Schips L., Cindolo L. Current pharmacological treatment for male LUTS due to BPH: dutasteride or finasteride? // *Curr. Drug Targets.* – 2015. – Vol. 17
- 8 Pande S., Hazra A., Kundu A.K. Evaluation of silodosin in comparison to tamsulosin in benign prostatic hyperplasia: a randomized controlled trial // *Indian J. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 46(6). – P. 601–607
- 9 Osman N.I., Chapple C.R., Tammela T.L., Eisenhardt A., Oelke M. Open-label, 9-month extension study investigating the uro-selective alpha-blocker silodosin in men with LUTS associated with BPH // *World J. Urol.* – 2015. – Vol. 33(5). – P. 697–706
- 10 Descalzeaud A., de La Taille A., Giuliano F., Desgrandchamps F., Doridot G. Negative effects on sexual function of medications for the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia // *Prog. Urol.* – 2015. – Vol. 25(3). – P. 115–127
- 11 Kim B.S., Kim T.H., Ko Y.H. Prostatic urethral length as a predicting factor for medical treatment failure of benign prostatic hyperplasia: Prospective, multi-center study // *Eur. Urol. Suppl.* – 2015. – No. 14/2. – P. 361
- 12 Perugia C., Miano R., Topazio L. Intravesical prostatic protrusion influences the efficacy of alpha-blockers in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic enlargement (BPE) // *Eur. Urol. Suppl.* – 2015. – No. 14/2. – e680
- 13 El Harrech E.H.Y., Abaka N., Jihad E.A. Impact of intravesical protrusion of the prostate in the response to alpha-blocker as a treatment for benign prostatic hyperplasia // *Eur. Urol. Suppl.* – 2015. – No. 14/2. – e681
- 14 Radomski S.B. Update on medical therapy for male LUTS // *Can Urol. Assoc. J.* – 2014. – Vol. 8(7–8 Suppl. 5). – P. 148–150
- 15 Ken-ichi M., Mizoguchi S., Sumino Y., Sato F. Effects of dutasteride on bone mineral density and hematogenesis in patients with benign prostatic hyperplasia // *Eur. Urol. Suppl.* – 2015. – No. 14/2. – e687.
- 16 Zhu Y.P., Dai B., Zhang H.L., Shi G.H., Ye D.W. Impact of preoperative 5 α -reductase inhibitors on perioperative blood loss in patients with benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis of randomized controlled trials // *BMC Urol.* – 2015. – Vol. 15(1). – P. 47
- 17 Busetto G.M., Giovannone R., Antonini G., Rossi A., Del Giudice F., Tricarico S., Ragonesi G., Gentile V., De Bernardinis E. Short-term pretreatment with a dual 5 α -reductase inhibitor before bipolar transurethral resection of the prostate (B-TURP): Evaluation of prostate vascularity and decreased surgical blood loss in large prostate // *Eur. Urol. Suppl.* – 2015. – No. 14/2. – e678
- 18 Margel D., Nandy I., Wilson T.H., Castro R., Fleshner N. Predictors of pathological progression among men with localized prostate cancer undergoing active surveillance: a sub-analysis of the REDEEM study // *J. Urol.* – 2013. – Vol. 190(6). – P. 2039–2045
- 19 Sakalis V., Sfiggas V., Vouros I. Is there an effect of antimuscarinics on the prostate? Preliminary results from a randomized study in patients with benign prostate enlargement (BPE) and overactive bladder (OAB) // *Eur. Urol. Suppl.* – 2015. – No. 14/2. – e686
- 20 Park K.K., Lee S.H., Chung B.H., Kim S.J., Kwak C., Son H.C., Kim S.W., Lee J.Y. Efficacy and safety of low-dose anticholinergics to treat men with lower urinary tract symptoms with overactive bladder: a retrospective study based on real life practice // *Prostate Int.* – 2013. – Vol. 1(1). – P. 37–41
- 21 Huang EY-H., Lin C-C, Chung H-J. et al. Urinary retention following antimuscarinics in patients with BPH in real life practice – a nation-wide database study // *American Urological Association Annual Meeting.* – 2013
- 22 Lin A.T.L., Huang E.Y-H., Lin C.-C. et al. The association between the duration of antimuscarinics use and urinary retention in patients with BPH-A nation-wide database study // *American Urological Association Annual Meeting.* – 2013
- 23 Nickel J.C., Méndez-Probst C.E., Whelan T.F., Paterson R.F., Razvi H. 2010 Update: Guidelines for the management of benign prostatic hyperplasia // *Can Urol. Assoc. J.* – 2010. – Vol. 4. – P. 310–316
- 24 Nitti V.W., Rosenberg S., Mitcheson D.H., He W., Fakhoury A., Martin N.E. Urodynamics and safety of the β -adrenoceptor agonist mirabegron in males with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction // *J. Urol.* – 2013. – Vol. 190. – P. 1320–1327
- 25 Weiss J.P., Herschorn S., Albei C.D., van der Meulen E.A. Efficacy and safety of low dose desmopressin orally disintegrating tablet in men with nocturia: Results of a multi-center, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study // *J. Urol.* – 2013. – Vol. 190. – P. 965–972.

26 McVary K.T., Kaufman J., Young J.M., Tseng L.J. Sildenafil citrate improves erectile function: A randomised-doubleblind trial with open-label extension // *Int. J. Clin. Pract.* – 2007. – Vol. 61. – P. 1843–1849

27 Brock G., Broderick G., Roehrborn C.G., Xu L., Wong D., Viktrup L. Tadalafil once daily in the treatment of lower urinary tract symptoms (LUTS) suggestive of benign prostatic hyperplasia (BPH) in men without erectile dysfunction // *BJU Int.* – 2013. – Vol. 112. – P. 990–997

28 Sakr A.M.N., Fawzi A.M., Youssef M.K. Sildenafil in combination with tamsulosin versus tamsulosin monotherapy for management of male lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: A randomized, double-blind trial // *Eur. Urol. Suppl.* – 2015. – No14/2. – e683

29 Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Демидко Ю.Л., Спивак Л.Г. 10-летнее исследование по оценке эффективности и безопасности экстракта *Sergenoa repens* у пациентов с риском прогрессии доброкачественной гиперплазии простаты // *Урология.* – 2013. – Vol. 4. – P. 32–36.

30 Füllhase C., Chapple C., Cornu J.N., De Nunzio C., Gratzke C., Kaplan S.A., Marberger M., Montorsi F., Novara G., Oelke M., Porst H., Roehrborn C., Stief C., McVary K.T. Systematic review of combination drug therapy for non-neurogenic male lower urinary tract symptoms // *Eur. Urol.* – 2013. – Vol. 64(2). – P. 228–243

31 Roehrborn C.G., Barkin J., Tubaro A., Emberton M., Wilson T.H., Brotherton B.J., Castro R. Influence of baseline variables on changes in International Prostate Symptom Score after combined therapy with dutasteride plus tamsulosin or either monotherapy in patients with benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: 4-year results of the CombAT study // *BJU Int.* – 2014. – Vol. 113(4). – P. 623–635

32 Kaplan S.A., Lee J.Y., Meehan A.G., Kusek J.W. Long-term treatment with finasteride improves clinical progression of benign prostatic hyperplasia in men with an enlarged versus a smaller prostate: data from the MTOPS trial // *J. Urol.* – 2011. – Vol. 185(4). – P. 1369–1373

33 Roehrborn C.G., Oyarzabal Perez, Roos E.P., Calomfirescu N., Brotherton B., Wang F., Palacios J.M., Vasylyev A., Manyak M.J. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of dutasteride and tamsulosin treatment compared with watchful waiting with initiation of tamsulosin therapy if symptoms do not improve, both provided with lifestyle advice, in the management of treatment-naïve men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: 2-year CONDUCT study results // *BJU Int.* – 2015. – No. 7

34 De Nunzio C., Esperto F., Presicce F. et al. Detrusor wall thickness effect of dutasteride add-on therapy to alpha-adrenergic antagonist for patients with benign prostatic enlargement: A single centre prospective study // *Eur. Urol. Suppl.* – 2015. – No. 14/2. – e271

35 Barkin J., Guimarães M., Jacobi G., Pushkar D., Taylor S., van Vierssen Trip O.B. Alpha-blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5 α -reductase inhibitor dutasteride // *Eur. Urol.* – 2003. – Vol. 44(4). – P. 461–466.

36 Nickel J.C., Barkin J., Koch C., Dupont C., Elhilali M. Finasteride monotherapy maintains stable lower urinary tract

symptoms in men with benign prostatic hyperplasia following cessation of alpha blockers // *Can. Urol. Assoc. J.* – 2008. – Vol. 2(1). – P. 16–21

37 Lacy J.M., Kyprianou N. A tale of two trials: The impact of 5 α -reductase inhibition on prostate cancer // *Oncol. Lett.* – 2014. – Vol. 8(4). – P. 1391–1396

38 Kaplan S.A., Roehrborn C.G., Abrams P., Chapple C.R., Bavendam T., Guan Z. Antimuscarinics for treatment of storage lower urinary tract symptoms in men: a systematic review // *Int. J. Clin. Pract.* – 2011. – Vol. 65(4). – P. 487–507

39 Tuncel A., Nalcacioglu V., Ener K., Aslan Y., Aydin O., Atan A. Sildenafil citrate and tamsulosin combination is not superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction // *World J. Urol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 17–22.

40 Elkelany O.O., Owen R.C., Kim E.D. Combination of tadalafil and finasteride for improving the symptoms of benign prostatic hyperplasia: critical appraisal and patient focus. *Ther. Clin. Risk Manag.* – 2015. – Vol. 11. – P. 507–513

41 Roehrborn C.G., Casabé A., Glina S., Sorsaburu S., Henneges C., Viktrup L. Treatment satisfaction and clinically meaningful symptom improvement in men with lower urinary tract symptoms and prostatic enlargement secondary to benign prostatic hyperplasia: Secondary results from a 6-month, randomized, double-blind study comparing finasteride plus tadalafil with finasteride plus placebo // *Int. J. Urol.* – 2015. – Vol. 22(6). – P. 582–587

42 Chung D.E., Te A.E., Staskin D.R., Kaplan S.A. Efficacy and safety of tolterodine extended release and dutasteride in male overactive bladder patients with prostates >30 grams // *Urology.* – 2010. – Vol. 75(5). – P. 1144–1148.

ТҰЖЫРЫМ

Д.В. ЕРГАКОВ, А.Г. МАРТОВ

Мәскеу қаласы Денсаулық департаменті №57 қалалық клиникалық аурухана, шағын инвазивті урология бөлімшесі; РФ ФМБА біліктілікті арттыру институтының урология кафедрасы

ЕР АДАМДАРДЫҢ ТӨМЕНГІ НЕСЕП ЖОЛДАРЫНА КОНСЕРВАТИВТІ ТЕРАПИЯ ЖҮРГІЗУГЕ ЖАҢА ТҰРҒЫДАН ҚАРАУ

Әдебиеттік шолуда қатерсіз простата гиперплазиясы бар ер адамдардың төменгі несеп жолдарының сиптомдарына монотерапия жүргізу мен қосым емдеу туралы соңғы деректер қорытылған.

Басты назар осы тақырыптағы соңғы жарияланымдарға аударылып отыр, оның нәтижелері урологтардың Еуропалық қауымдастығының 30-шы Конгресінде айтылған болатын. Альфа-адреноблокаторлар, 5 α -редуктаза ингибиторлары, м-холиноблокаторлар, 5-ші үлгідегі фосфодиэстераз ингибиторлары монотерапия үшін препараттың негізгі класы болып табылады. Жоғарыда аталған кластардағы препараттармен қосарланған терапияның жүргізілуі урологияның осы бағыттағы анағұрлым келешегі бар бөлігі болып табылады, ол қатерсіз простата гиперплазиясы бар жағдайда төменгі несеп жолдарының сиптомдарын емдеу тиімділігін арттыруға мүмкіндік береді. Терапияда дербес қарау дегеніміз- пациентті мұқият зерттеу, оның жеке басының қажеттіліктеріне орай ем белгілеу деген сөз.

Негізгі сөздер: ер адамдарда төменгі несеп жолдарының сиптомдары, α -адреноблокаторлар, М-холиноблокаторлар, 5-альфа-редуктаза ингибиторлары, 5-ші үлгідегі фосфодиэстераз ингибиторлары, қосарланған терапия.

SUMMARY

D.V. YERGA KOV, A.G. MARTOV

*The Department of Minimally Invasive Urology, City Clinical Hospital No. 57, Moscow Department of Health;
The Sub-faculty of Urology, the Institute of Advanced Training under the Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation*

THE MODERN VIEW ON THE CONSERVATIVE THERAPY OF LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS IN MEN

The literature review summarizes recent data on the mono therapy and combination treatment of lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. Special attention is given to the latest publications on this subject, the results of which were

presented at the 30th Congress of the European Association of Urology. Alpha-blockers, 5 α -reductase inhibitors, M-cholinoblockers, phosphodiesterase type 5 inhibitors are the main class of drugs for monotherapy. The combination therapy with the above-mentioned classes of drugs is the most promising part of this direction in urology, allowing us to increase the effectiveness of the treatment of lower urinary tract symptoms caused by benign prostatic hyperplasia. A personalized approach to the therapy includes a thorough examination of the patient and the prescription of the therapy according to his individual needs.

Key words: *lower urinary tract symptoms in men, α -blockers, M-cholinoblockers, 5 α -reductase inhibitors, phosphodiesterase type 5 inhibitors, combination therapy.*

Статья впервые опубликована в журнале «Урология», 2015;5:97-103.

Данная статья является разрешенная автором репринтом опубликованной ранее статьи в журнале "Урология", 2015;5:97-103. Высказанные в данной статье выводы, мнения или рекомендации отображают точку зрения автора статьи и могут не совпадать с мнением ТОО «Санofi-Авентис Казахстан» и издания «Медицина». Данный репринт не должен рассматриваться как рекомендации к использованию каких-либо лекарственных препаратов или методов лечения. ТОО «Санofi-Авентис Казахстан» не несет ответственности за любые выводы, информацию, неточности или ошибки, допущенные в статье, а также за последствия возможного использования информации, содержащейся в статье.