Сучасна стратегія лікування хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози та симптомів нижніх сечових шляхів

У статті представлено сучасні підходи до ведення хворих на доброякісну гіперплазію простати із симптомами нижніх сечових шляхів, які включають використання інгібіторів 5α-редуктази, α_1-адреноблокаторів, а також препаратів рослинного походження. Серед останніх найбільш досліджуваним і надійним визнано екстракт Serenoa repens. Проведений аналіз багатьох клінічних досліджень показав доцільність призначення цього препарату у хворих на доброякісну гіперплазію простати I-II стадії захворювання.
Ключові слова: доброякісна гіперплазія простати, симптоми нижніх сечових шляхів, екстракт Serenoa repens.

Проблема лікування хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози (ДГПЗ) дотепер залишається актуальною. Згідно з літературними даними, 15-25% чоловіків віком 50-65 років страждають на це захворювання, яке призводить до вираженого зниження якості життя за рахунок порушення функції нижніх сечовивідних шляхів – симптомів нижніх сечових шляхів (СНСШ) [1].

На кінець 90-х років минулого століття гіперплазія передміхурової залози (ПЗ) перестала бути чисто хірургічним захворюванням, консервативну медикаментозну терапію, за зведеними світовими даними, вже отримували близько 75% хворих. Подібна суттєва зміна лікувальної тактики стала можливою завдяки ефективним лікарським засобам. Згідно з клінічними рекомендаціями Європейської асоціації урологів із лікування ДГПЗ і СНСШ, сучасна фармакотерапія хворих на гіперплазію простати охоплює використання інгібіторів 5α-редуктази, α_1-адреноблокаторів, а також препаратів рослинного походження, серед яких найбільш досліджуваним і надійним визнано екстракт пальми пилкоподібної (Serenoa repens).

Підходи до медикаментозної терапії ДГПЗ

Монотерапія або поєднання різних за дією лікарських засобів – одне з найбільш складних завдань, виконання якого покладено на лікаря-уролога. Правильне й раціональне вирішення цієї проблеми, особливо у пацієнтів старшого віку, у яких є істотні протипоказання до радикальної операції, а також супутні хронічні захворювання, що часто вимагають постійного прийому препаратів, передусім ефективне та безпечне медикаментозне лікування ДГПЗ.

За сучасної стратегії лікування хворих на гіперплазію простати береться до уваги не тільки ефективність способу терапії, а й потенційні ускладнення. Єдиним радикальним методом лікування хворого є хірургічне втручання – аденомектомія (трансуретральна, лазерна, відкрита), проте при максимальній ефективності така операція супроводжується найбільшою кількістю ускладнень, які, за деякими літературними даними, можуть досягати 25% і навіть 38%, і летальністю до 1,5%, що пов'язано з високим ризиком кровотечі. Крім того, навіть сучасні малоінвазивні техніки операцій із приводу ДГПЗ не гарантують повного усунення СНСШ. Так, низкою авторів (Nitti V.W. et al., 1997; Zhao Y-R. et al., 2014) було продемонстровано, що у 20-50% пацієнтів зберігаються СНСШ після операції. У кількох дослідженнях було показано, що поліпшення симптомів накопичення було повільнішим та меншим, ніж покращення симптомів випорожнення. У роботі H. Choi et al. (2014) як предиктори наявності СНСШ після трансуретральної резекції простати розглядалися літній вік пацієнта, більш високий початковий бал за оцінкою симптомів накопичення, менша функціональна місткість сечового міхура, порушення скоротливості детрузора, інтравезикальний компонент простати тощо. Саме тому на сьогоднішній день велика увага приділяється медикаментозній терапії ДГПЗ.

При тривалому застосуванні необхідно використовувати лікарські засоби, які впливають на більшість ланок патогенезу захворювання, характеризуються оптимальною терапевтичною дією і відсутністю побічних ефектів. У цьому відношенні в окрему групу виділено фітосполуки – екстракти Serenoa repens (екстракти плодів пальми повзучої), які широко використовують як у Європі, так і в США для лікування ДГПЗ та СНСШ. Карликова пальма – дикорослий вічнозелений кущ, який виростає тільки в одному регіоні планети – на східному узбережжі Північної Америки. Використовуваними з лікувальною метою частинами є плоди, які дозрівають з кінця серпня по вересень. Цілющі властивості рослини були виявлені 12 століть тому американськими індіанцями, які застосовували ці плоди при хворобах сечового міхура, уретри і простати. Дана рослина дуже цінувалася серед племен, оскільки її врожай можна збирати лише раз на рік, а ріст карликової пальми відбувається досить повільно – проходять десятиліття до появи перших плодів.

Клінічні дослідження застосування екстракту Serenoa repens в урології

За результатами систематичних оглядів (Novara G. et al., 2016; Vela-Navarrete R. et al., 2018) безпечності й ефективності екстракту Serenoa repens у лікуванні СНСШ, спричиненими ДГПЗ, прийом даного фітопрепарату сприяв зменшенню іритативних та обструктивних симптомів, підвищенню максимальної швидкості потоку сечі, а також зменшенню кількості епізодів ноктурії. Також автори підтвердили, що ефективність прийому Serenoa repens зіставна із застосуванням тамсулозину й короткочасним курсом фінастериду [2].

Усього було проведено близько 20 плацебо-контрольованих досліджень, два з них – тривалістю протягом року. У 13 таких дослідженнях ефект від застосування препаратів Serenoa repens (як монотерапії або в комбінації з іншими фітопрепаратами) порівнювали з групою плацебо. Так, у трьох дослідженнях, у кожному з яких брали участь >50 пацієнтів, було виявлено, що прийом препаратів Serenoa repens по 160 мг 2 рази на день протягом 1-3 міс сприяв:

- зменшенню проявів ніктурії – 33-74% проти 13-39% у групі плацебо;
- скороченню полакіурії – 11-43% проти 1-29%;
- підвищенню пікової швидкості потоку сечі – 26-50% проти 2-35%;
- зменшенню кількості залишкової сечі та проявів суб'єктивної симптоматики.

У великому дослідженні за участю понад 1000 чоловіків із ДГПЗ порівнювали ефективність і безпечність використання Serenoa repens у дозі 160 мг 2 рази на день і фінастериду по 5 мг 1 раз на добу протягом 6 міс. При цьому були отримані такі результати:

- кількість балів за Міжнародною шкалою оцінки простатичних симптомів (International Prostate Symptom Score, IPSS) зменшувалася однаково – 37% і 39% відповідно (p=0,17);
- якість життя покращилася рівною мірою – 69% і 73% відповідно (p=0,14);
- середня швидкість потоку сечі підвищувалася й була зіставна в обох групах (p=0,21);
- об'єм простати зменшився в обох групах;
- еректильна дисфункція рідше спостерігалася при прийомі екстракту Serenoa repens, ніж при використанні фінастериду (1,1% проти 4,9%; p<0,001).

Протизапальні властивості екстракту Serenoa repens

Протизапальну дію екстракту Serenoa repens почали досліджувати ще в 90-ті роки минулого століття. В одній із перших праць було вивчено його вплив на утворення медіаторів запалення з арахідонової кислоти, хемоатрактанту нейтрофілів – лейкотрієну (LTB 4). Було показано, що даний екстракт гальмував продукцію її метаболітів: 5-HETE, 20-COOH LTB4, LTB4 і 20-OH LTB. Ці результати були підтверджені подальшими імуногістохімічними дослідженнями гіперплазованої ділянки ПЗ, у яких було доведено, що **тримісячний прийом препарату на основі екстракту Serenoa repens викликав різке зниження кількості В-лімфоцитів (але не Т-лімфоцитів і макрофагів), TNF-α і IL-1β.** При оцінці за міжнародною шкалою простатичних симптомів (IPSS) ці зміни корелювали з клінічно значущим поліпшенням стану пацієнтів**,** що свідчить про протизапальну дію препарату.

У 2015 р. було проведено дослідження впливу екстракту Serenoa repens на маркери запалення. Пацієнти приймали препарат всередину в дозі 320 мг/добу або тамсулозин дозою 0,4 мг/добу протягом 3 міс. У десквамованих епітеліальних клітинах ПЗ, виділених із сечі після масажу, проводили кількісний аналіз мРНК 29 найбільш значущих маркерів запалення, а також досліджували білки сечі. Через 90 днів від початку терапії спостерігали зниження експресії генів, в середньому для 65,4% маркерів, виявлених в групі пацієнтів, які приймали препарат на основі екстракту Serenoa repens, і для 46,2% – у групі тамсулозину**.**

Вважається, що ліпофільні компоненти рослини, які екстраговані за допомогою гексану або спирту, є найбільш ефективними в лікуванні ДГПЗ (при водній екстракції ефект не проявляється). Серед них – вільні жирні кислоти (лауринова, олеїнова, міристинова, пальмітинова), флавоноїди, стероли. При приєднанні радіоактивної мітки до жирних кислот, що входять до складу препарату на основі даного екстракту, і введенні його щурам виявилося, що в найбільших кількостях мітка накопичувалася у клітинах простати. Це свідчить на користь селективності дії лікарського препарату відносно ПЗ [3]. Отже, переважне накопичення даних компонентів у ПЗ викликає в ній морфологічні зміни, які можуть відбитися на фізико-хімічних характеристиках та вплинути на різні системи регуляції роботи залози.

Найбільш відомим і вивченим препаратом на основі екстракту Serenoa repens є Простамол® Уно (виробник «Берлін-Хемі АГ»), який уже протягом 20 років успішно застосовується вітчизняними урологами для лікування пацієнтів із ДГПЗ. Основним ефектом цього препарату є блокування 5α-редуктази (5α-R), що підтверджено в ряді досліджень.

Антиандрогенні властивості препарату Простамол Уно

Група Di Silverio et al. повідомила, що тримісячна терапія екстрактом Serenoa repens приводила до вираженого зниження вмісту дигідротестостерону в ПЗ. Згодом у дослідах *in vitro* на культурі епітеліальних клітин і клітин раку ПЗ було доведено, що екстракт Serenoa repens гальмував активність 5α-R 1-го і 2-го типів і не викликав підвищення концентрації простатспецифічного антигена (ПСА) у культуральному середовищі. Як результат – Простамол Уно гальмує активність 5α-R і гіперплазію ПЗ, але не впливає на продукцію епітеліальними клітинами ПСА.

Слід зазначити, що екстракт Serenoa repens впливає не тільки на активність 5α-R, а й на різні фази метаболізму андрогенів. Він також має й антиестрогенну активність. При дослідженні тканини ПЗ хворих на ДГПЗ при застосуванні цього препарату було виявлено зменшення кількості ядерної фракції естрогенних рецепторів. Відомо, що процес гіперплазії ПЗ залежить не тільки від концентрації андрогенів, а й від інших гормонів, наприклад пролактину, який бере участь у процесах формування гіперплазії залози. У дослідах на мишах із гіперпролактинемією, викликаною введенням сульпіриду, було відзначено гальмування екстрактом Serenoa repens гіперплазії ПЗ. Крім того, вдалося дослідити механізм, через який препарат модулює шлях трансдукції сигналу пролактину і блокує його дію на процес

Продовження на стор. 4.

Сучасна стратегія лікування хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози та симптомів нижніх сечових шляхів

Продовження. Початок на стор. 3.

С-залежного фосфорилювання калієвих каналів протеїнкіназою [4]. Отже, **препарат Простамол Уно має антиандрогенну дію, гальмує активність 5α-R, зменшує у ПЗ число рецепторів естрогену й знижує стимуляцію пролактином гіперпластичних процесів. Крім того, препарат має ще одну перевагу над синтетичними інгібіторами 5α-R, оскільки не впливає на концентрацію ПСА.**

Профіль безпечності препарату Простамол Уно

Безпечність лікування препаратом Простамол Уно була вивчена у численних зарубіжних і вітчизняних дослідженнях. Так, у дослідженні I. Sinescu et al. (2011) було показано, що протягом 24-місячного періоду застосування Простамол Уно жоден зі 120 досліджуваних пацієнтів не відчував побічних явищ, пов'язаних із лікуванням. Більш тривалі спостереження за пацієнтами, які безперервно отримували Простамол Уно протягом 10-15 років, також продемонстрували низьку частоту побічних ефектів [5, 6].

Професор С.В. Разумов на базі НДІ урології та інтервенційної радіології РФ проводив відкрите порівняльне дослідження ефективності та безпечності лікування ДГПЗ препаратом Простамол Уно після переходу від комбінованого лікування препаратами тамсулозин і Простамол Уно. Загальна тривалість дослідження становила 9 міс [7]. Середній вік учасників із ДГПЗ – 57 років (від 45 до 78 років). Тривалість захворювання в досліджуваних групах варіювала від 6 міс до 15 років. На момент включення в дослідження всі пацієнти пред'являли скарги на утруднене сечовипускання, слабкість напору сечі, нічну полакіурію від 1 до 5 разів. Сорок три пацієнти мали відчуття неповного випорожнення сечового міхура.

При аналізі побічних ефектів були виявлені деякі відмінності. Так, у 8% хворих у групі осіб, які продовжували комбіноване лікування, відзначено ретроградну еякуляцію, у 10% – ознаки артеріальної гіпотонії у вигляді минущих запаморочень, у 3,6% – порушення сну. У групі хворих, які отримували Простамол Уно, тільки у 3,3% були зазначені ознаки дискомфорту в шлунково-кишковому тракті. Разом із тим після скасування тамсулозину у 100% пацієнтів другої групи відмічено припинення ознак ретроградної еякуляції, не зафіксовано жодного випадку гіпотонічної реакції на препарат. Таким чином, профіль переносимості лікування відрізнявся в обох групах хворих. Ці дані свідчать про високу безпечність препарату Простамол Уно у пацієнтів, які страждають на артеріальну гіпотензію, а також у хворих, яким призначають антигіпертензивну терапію. Отримані дані відповідають результатам раніше проведених порівняльних клінічних досліджень ефективності препаратів на основі екстрактів Serenoa repens у пацієнтів з ДГПЗ [8]. Отже, проведене дослідження підтвердило клінічну ефективність лікарського засобу Простамол Уно в режимі монотерапії у хворих на ДГПЗ 1-2-ї стадії. Маючи подвійний механізм дії, Простамол Уно забезпечує подвійну перевагу при лікуванні доброякісної гіперплазії простати. Швидка клінічна дія препарату пояснюється його протизапальними і протинабряковими властивостями за рахунок пригнічення медіаторів запалення, із подальшим посиленням ефекту через пригнічення 5α-редуктази.

Результати дослідження ПРОСПЕКТ III показали, що ефективність використання 3-річної комбінованої терапії із застосуванням препаратів Флосін® і Простамол Уно становили 94,1%, а в контрольній групі (доксазозин і фінастерид) – 89,3% ($p<0,05$). При цьому **довгострокова комбінована терапія з використанням препаратів Флосін і Простамол Уно добре переносилася пацієнтами з низькою частотою розвитку побічних ефектів (5,75% випадків).** При комбінуванні препаратів доксазозину і фінастериду побічні явища спостерігалися у 33,1% пацієнтів ($p<0,05$).

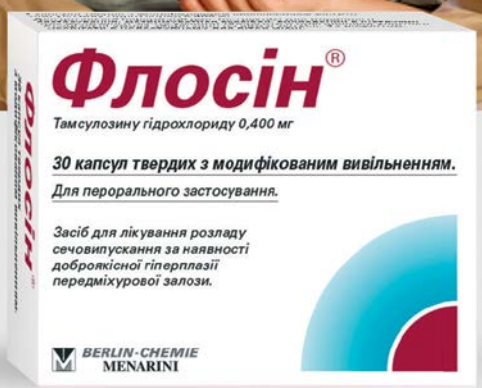
Висновки

Препарат рослинного походження Простамол Уно (Serenoa repens) є ефективним засобом для тривалої та безперервної терапії хворих на ДГПЗ, у тому числі в поєднанні з хронічним простатитом. Застосування препарату на основі екстракту Serenoa repens приводить до одночасної патогенетичної дії на процеси гіперплазії та хронічного запалення ПЗ і не впливає на концентрацію сироваткового ПСА. Можливість тривалого і безперервного призначення цього препарату з вираженими протизапальним і протинабряковим ефектами зумовлює зменшення прогресування ДГПЗ при I-II стадії захворювання.

Література

1. Mobley D., Feibus A., Baum N. Benign prostatic hyperplasia and urinary symptoms: Evaluation and treatment. Postgrad Med 2015; 127: 301-307.doi: 10.1080/00325481.2015.1018799.
2. Gravas S., Samarinas M., Zacharouli K. et al. World J Urol. 2019; 37: 539.
3. Chevalier G., Benard P., Cousse H., Bengone T. Distribution study of radioactivity in rats after oral administration of the lipido/sterolic extract of Serenoa repens supplemented with [1-14C]-lauric acid, [1-14C]-oleic acid or [4-14C]-beta-sitosterol. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 1997; 22: 73-83.
4. Vacher P., Prevarskaya N., Skyrma R., Audy M.C., Vacher A.M., Odessa, M.F. et al. The lipidosterolic extract from Serenoa repens interferes with prolactin receptor signal transduction. J Biomed Sci 1995; 2(4): 357-365.
5. Yu. G. Alyaev et al. Results of a ten-year study of the efficacy and safety of serenoa repens extract in patients at risk for progression of benign prostatic hyperplasia. Urologiia 2013, 32-36.
6. Vinarov A.Z. et al. 15-years' survey of safety and efficacy of Serenoa repens extract in benign prostatic hyperplasia patients with risk of progression. Urologia 2019 Feb;86 (1):17-22.
7. Разумов С.В., Егоров А.А. Простамол Уно и α_1-адреноблокаторы в комбинированной терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы и переход на монотерапию Простамолом Уно: НИИ урологии, г. Москва, 2007.
8. Krysiak R., Okopein B., Herman Z.S. Modern pharmacotherapy of benign prostatic Hyperplasia, Pol-Merkuriusz-Lek. 2005. Vol. 19 (113): 710-5.

Підготувала ***Катерина Пашинська***



Флосін®

тамсулозину гідрохлориду 0,4 мг

Лікування функціональних розладів з боку нижніх сечовивідних шляхів при доброякісній гіперплазії передміхурової залози[1]

- Швидкий початок дії[2]
- Уроселективний[3]: не викликав клінічно значущого зниження АТ[1]
- Діє цілодобово[1]

Простамол® УНО

густого спиртового екстракту із плодів пальми пилкоподібної (Serenoa repens) 320 мг

Лікування дорослих чоловіків із утрудненим сечовипусканням при доброякісній гіперплазії передміхурової залози I та II стадії за класифікацією Alken[4]

- Гальмування росту тканин передміхурової залози[4*]
- Зменшення розладів сечовипускання[4]
- Протизапальна і протинабрякова дія[4*]
- Не впливає на статеву функцію[4]

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ФЛОСІН® (FLOSIN®)[1]

ЛІКАРСЬКА ФОРМА. Капсули тверді з модифікованим вивільненням. **ПОКАЗАННЯ**. Лікування функціональних розладів з боку нижніх сечовивідних шляхів при доброякісній гіперплазії передміхурової залози. **ПРОТИПОКАЗАННЯ**. Підвищена чутливість до діючої речовини, включаючи медикаментозно-індукований ангіонабряк, або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу; наявність в анамнезі ортостатичної гіпотензії; тяжка печінкова недостатність. **СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ**. Одна капсула щодня, яку приймають після сніданку або першого вживання їжі за день. **ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ**: запаморочення, головний біль, непритомність, відчуття серцебиття, ортостатична гіпотензія; риніт; запор, діарея, нудота, блювання; висипання, свербіж, кропив'янка, ангіонабряк; розлади еякуляції, включаючи ретроградну еякуляцію і недостатність еякуляції, пріапізм; астенія та інші. **КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ**. За рецептом.
[1]**За повною детальною інформацією звертайтесь до інструкції для медичного застосування лікарського засобу ФЛОСІН®, затвердженої наказом МОЗ України № 1635 від 07.09.2018, Р.П. № UA/8350/01/01.**

Виробник ФЛОСІН® – Менаріні – Фон Хейден ГмбХ. Місцезнаходження. Лейпцігер штрасе 7-13, 01097, Дрезден, Німеччина.

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ПРОСТАМОЛ® УНО (PROSTAMOL® UNO)[4]

ЛІКАРСЬКА ФОРМА. Капсули м'які. **ПОКАЗАННЯ**. Простамол® Уно застосовується для лікування дорослих чоловіків із утрудненим сечовипусканням при доброякісній гіперплазії передміхурової залози I та II стадії за класифікацією Alken. **ПРОТИПОКАЗАННЯ**. Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших допоміжних речовин. **СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ**. *Дозування*. Простамол® Уно приймають по 1 м'якій капсулі 1 раз на добу в один і той же час. **ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ**: нечасто – нудота, блювання, діарея, біль у животі (особливо при прийомі препарату натще); частота невідома – алергічні реакції або реакції гіперчутливості, головний біль. **КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ**. Без рецепта.
[4]**За повною детальною інформацією звертайтесь до інструкції для медичного застосування лікарського засобу ПРОСТАМОЛ® УНО, затвердженої наказом МОЗ України № 91 від 17.01.2020, Р.П. № UA/10417/01/01.**

Виробник ПРОСТАМОЛ® УНО – БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. Місцезнаходження. Глінікер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ФЛОСІН®, затверджена наказом МОЗ України № 1635 від 07.09.2018, Р.П. № UA/8350/01/01. **2.** Lepor H. Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. Tamsulosin Investigator Group//Urology. 1998. Jun; 51(6):892-900. **3.** Lowe FC. Summary of Clinical Experiences With Tamsulosin for the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. Reviews in Urology. 2005;7(Suppl 4):S13-S21. **4.** Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ПРОСТАМОЛ® УНО, затверджена наказом МОЗ України № 91 від 17.01.2020, Р.П. № UA/10417/01/01.
*Фармакологічні властивості.

За додатковою інформацією щодо лікарських засобів звертатися до **Представництва «Берлін-Хемі / А. Менаріні Україна ГмбХ»**. м. Київ, 02098, вул. Березняківська, 29. Тел.: +38 (044) 494 33 88. Факс: +38 (044) 494 33 89.
Інформація про лікарські засоби. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.
UA_Pro_03-2020_V1_Press. Останній перегляд 11.02.2020.

BERLIN-CHEMIE MENARINI