

Флосін®

тамсулозину гідрохлориду 0,4 мг

Лікування функціональних розладів з боку нижніх сечовивідних шляхів при доброякісній гіперплазії передміхурової залози¹

- Швидкий початок дії²
- Уроселективний³: не викликає клінічно значущого зниження АТ¹
- Діє цілодобово¹

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 (ДГПЗ). **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, пріапізмі; астенія та інші. **КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ.** За рецептом.

ВИРОБНИК. Менаріні-Фон Хейден ГмБХ. **МІСЦЕЗНАХОДЖЕННЯ.** Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

¹Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу ФЛОСІН®, затвердженою наказом МОЗ України № 1787 від 03.10.2022, а саме з повним переліком побічних ефектів, особливостей застосування, способом застосування та дозами.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ФЛОСІН®, затверджена наказом МОЗ України № 1787 від 03.10.2022, 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 № 2374 від 28.10.2021, 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.

Інформація про лікарські засоби. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

UA-Pro-21-2022-V1-Press. Останній перегляд 28.10.2022.



Простамол® УНО

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

Лікування дорослих чоловіків із утрудненим сечовипусканням при доброякісній гіперплазії передміхурової залози I та II стадії за класифікацією Alken⁴

- Гальмування росту тканин передміхурової залози^{4*}
- Зменшення розладів сечовипускання⁴
- Протизапальна і протинабрякова дія^{4*}
- Не впливає на статеву функцію⁴

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.

ВИРОБНИК. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. **МІСЦЕЗНАХОДЖЕННЯ.** Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

⁴Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу ПРОСТАМОЛ® УНО, затвердженою наказом МОЗ України № 2374 від 28.10.2021, а саме з повним переліком побічних ефектів, особливостей застосування, способом застосування та дозами.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

В.В. Спиридоненко, к. мед. н., доцент, старший науковий співробітник відділення сексопатології та андрології, ДУ «Інститут урології ім. акад. О.Ф. Возіанова НАМН України»,
Ю.М. Гурженко, д. мед. н., професор кафедри урології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, головний науковий співробітник відділу сексопатології та андрології
ДУ «Інститут урології ім. акад. О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ

Роль хронічного запалення передміхурової залози в патогенезі та прогресуванні ДГПЗ

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) — одне з найбільш розповсюджених у світі урологічних захворювань, яке вражає чоловіків середнього та літнього віку й лікуванню якого здавна було приділено велику увагу в культурах різних країн світу. Відомо, що гормональні зміни, запалення, активність факторів росту та гіпоксичних процесів впливають на клітинну проліферацію простати, що спостерігається в тканинах хворих на ДГПЗ. Головним напрямом терапії початкових стадій ДГПЗ вважається призначення рослинних інгібіторів 5 α -редуктази, із яких найбільш вивченим є екстракт плодів американської карликової пальми *Serenoa repens*. Цей фітопрепарат має широку доказову базу, сформовану на основі багаторічних досліджень. Ключові слова: доброякісна гіперплазія передміхурової залози, симптоми нижніх сечових шляхів, запалення, екстракт *Serenoa repens*, фітопрепарат, Простамол® Уно.

У чоловічій популяції віком близько 50 років спостерігається лінійне збільшення об'єму передміхурової залози (ПЗ) і поява або посилення симптомів нижніх сечових шляхів (НСШ). Згідно із сучасними науковими поглядами, це є результатом сумарних фізіологічних змін, а саме гормональної дисфункції, активації прозапальних факторів у різних системах організму, порушень місцевого гомеостазу простатовезикулярного комплексу (зростання активності місцевих факторів росту, факторів сигналізації клітинних рецепторів, епігенетичних чинників, вільнорадикального окислення), а також змін у мікробіомі ПЗ, що призводять до клітинної проліферації.

За даними сучасних досліджень, ознаки ДГПЗ можуть зустрічатися в половині чоловіків віком 50-60 років, при цьому симптоми захворювання можуть бути відсутні [1-3]. Відомим фактом є формування цього захворювання на морфологічному рівні в осіб до 50 років, із гістологічними ознаками, але без патогномонічної клініки.

Вичерпних даних про глобальні, регіональні або національні рівні поширення ДГПЗ наразі не існує. За допомогою сучасних аналітичних і моделюючих стратегій у 2019 році було проведено дослідження щодо визначення світових тенденцій глобального впливу захворювань, травм і факторів ризику на здоров'я суспільства (Global Burden of Disease) у контексті поширеності ДГПЗ та тягаря інвалідності (роки життя з поправкою на інвалідність — disability-adjusted life year, DALY). Дослідження, що тривало з 2000 по 2019 рік, охопило 21 регіон і 204 країни та території [4]. Шляхом вивчення епідеміології було встановлено, що станом на 2019 рік у світі зафіксовано близько 94,0 млн (95% довірчий інтервал [ДІ] 73,2-118) випадків ДГПЗ порівняно з 51,1 млн (95% ДІ 43,1-69,3) випадків у 2000 році. Стандартизована поширеність ДГПЗ становила 2480 (95% ДІ 1940-3090) випадків на 100 тис. осіб. Хоча глобальна кількість випадків захворювання зростає на 70,5% (95% ДІ 68,6-72,7) між 2000 і 2019 роками, глобальна стандартизована поширеність за віком залишалася стабільною: -0,770% (95% ДІ від -1,56 до 0,0912).

Стандартизована за віком поширеність у 2019 році коливалася від 6480 (95% ДІ 5130-8080) на 100 тис. населення у Східній Європі до 987 (95% ДІ 732-1320) — у Північній Африці та на Близькому Сході, при цьому спостерігалася збільшення абсолютного показника DALY від ДГПЗ між 2000 і 2019 роками [4].

Вищезазначені факти підтверджують, що абсолютний рівень захворюваності на ДГПЗ зростає із загрозливою швидкістю в більшості країн світу, особливо в країнах із низьким і середнім рівнем доходу, які зараз зазнають швидких демографічних та епідеміологічних змін. Через глобальне збільшення тривалості життя в усьому світі вчені прогнозують тривале зростання абсолютного показника захворюваності на ДГПЗ у найближчі роки, наголошуючи на важливості епідеміологічного моніторингу та планування відповідних медичних заходів [4].

Збільшення тривалості життя у світовій популяції чоловіків, як наслідок прискорення науково-технічного прогресу, має і зворотний бік у вигляді зростання захворюваності на патології, притаманні літньому віку. Модус лікування хворих на ДГПЗ полягає у призначенні тривалої консервативної терапії протягом років, що може ставати обтяжливим медико-фінансовим аспектом для суспільства. Ці факти мають реальне підтвердження: за даними науковців, у 2013 році витрати страхової системи Medicare у США склали понад 1,5 млрд доларів на офісні та амбулаторні послуги, пов'язані з курацією хворих на ДГПЗ [5]. Відомо, що ДГПЗ клінічно проявляється у вигляді НСШ, які включають симптоми спорожнення (уривчастість, поганий струмінь, необхідність натужування, підтікання сечі) і накопичення (ніктурія, позиви до сечовипускання та підвищена його частота). НСШ значно погіршують працездатність та якість життя як самих пацієнтів, так і членів їхніх родин, які стають свідками проявів цього захворювання [4-8].

Відомо, що поступове неспинне зниження сироваткових рівнів андрогенів у чоловіків пов'язане з інволютивними процесами перетворення андрогенів на естрогени за рахунок підвищення активності естрогенного

α -рецептора [9, 10] та зниження активності естрогенного β -рецептора, який здатен зменшувати феномен клітинної гіперпроліферації з відповідним зниженням рівнів вільнорадикального окислення у тканинах. Сумація вищезазначених процесів має вплив на формування так званої андропаузи, або часткового вікового дефіциту тестостерону у чоловіків [11]. Причому до сих пір причина зниження рівня сироваткового тестостерону з віком не є остаточно визначеною, але характеризується чітким індивідуальним профілем генетично детермінованих та епігенетичних вікових особливостей індивідууму [3, 10, 12-14].

Рівень сироваткового тестостерону є досить варіабельним, здатним до модифікації різними епігенетичними факторами, і деякі дослідники вказують на тенденцію стрімкого зниження середніх показників сироваткового тестостерону за останні два десятиліття серед підлітків і молодих людей у США, особливо в осіб із підвищеним індексом маси тіла [15].

Навіть за широких можливостей сучасних консервативних або хірургічних методів лікування кожен із них несе в собі певний відсоток небажаних явищ. З огляду на це перевага віддається застосуванню схем консервативної терапії з мінімумом побічних ефектів, зокрема використанню фітоекстрактів. Оскільки НСШ негативно впливають на якість життя пацієнтів, існує потреба у призначенні ефективного консервативного лікування ДГПЗ, яка зазвичай класифікується як незлоякісне захворювання і, таким чином, може бути піддатною хронітерапії [16, 17].

Більшість досліджень зосереджуються на вивченні комбінацій екстрактів із рослинної сировини, фітохімічних речовин та природних біологічних продуктів, які широко використовують у лікуванні ДГПЗ. Певна частина фахівців вважають,

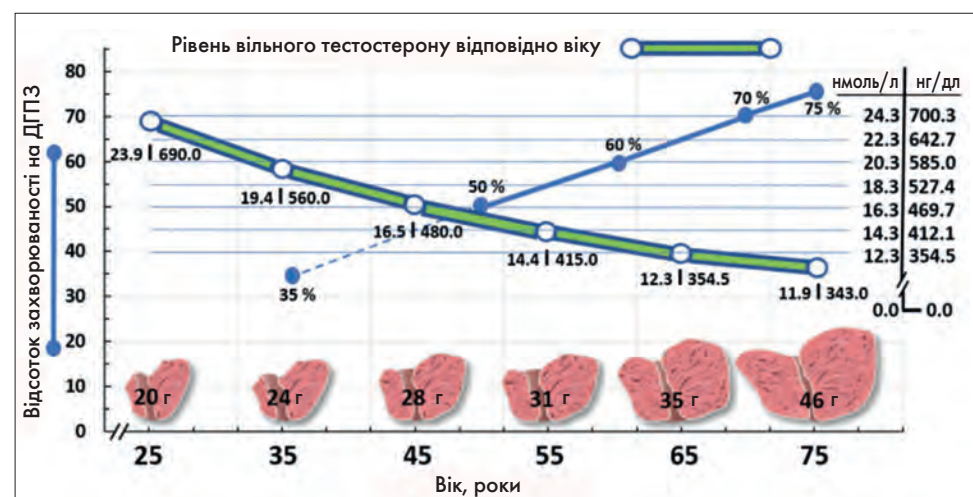


Рис. 1. Зниження рівня тестостерону у чоловіків, пов'язане зі старінням та вищим рівнем захворюваності на ДГПЗ [18]



В.В. Спиридоненко



Ю.М. Гурженко

що саме тривала монотерапія фітопрепаратом є найбільш доцільною і може забезпечити найкраще полегшення симптомів ДГПЗ порівняно з використанням комплексу лікарських рослинних засобів [18].

На рис. 1 представлено сучасний погляд на певні аспекти формування ДГПЗ за віковою динамікою: відсоток захворюваності (вісь ординат ліворуч), рівні тестостерону в нмоль/л або нг/дл (вісь ординат праворуч), вік у роках (вісь абсцис). Нижня частина рисунка ілюструє динаміку потенційного вікового збільшення ПЗ у грамах. Синьою лінією позначено рівні вільного тестостерону відповідно до віку. До середнього віку (>35 років) приблизно 30-40% чоловіків мають симптоми ДГПЗ (синя лінія) [18].

Досить наочним є рис. 2, який окреслює сучасні погляди на етіопатогенез ДГПЗ [18]. Схема відображає складні ієрархічні взаємовідносини між рівнем різних гормонів, станом запалення, активністю факторів росту та гіпоксичних процесів, які впливають на клітинну проліферацію простати, що спостерігається в тканинах хворих на ДГПЗ. Зокрема, проглядається роль нуклеарного фактора κ B (NF- κ B), інтерлейкінів (IL), активних форм кисню (ROS), факторів росту фібробластів 1 і 2 (FGF-1, FGF-2) тощо [19].

Активність вільнорадикального окислення у вигляді формування так званого оксидантного стресу вважається важливою особливістю етіопатогенезу ДГПЗ, оскільки ROS виконують потужну роль у підтриманні запальної гіперпроліферації епітеліальних і стромальних клітин ПЗ [20]. Надлишковий вміст ROS збільшує пул запальних клітин, що беруть участь у виробленні великої кількості реактивних часточок через шлях нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату, викликаючи потужний процес запальної проліферації у хворих на ДГПЗ [21].

Місцева тканинна гіпоксія стає потужним донатором медіаторів запалення, індукуючи вільнорадикальне окислення й утворення ROS, що спричиняє активацію феноменів трансдиференціації фібробластів у міофібробласти та стимулює процеси неоваскуляризації [22]. Результатом поглиблення гіпоксичних процесів у стромальних клітинах ПЗ є посилення

секреції епітеліального, базального та інших факторів росту, що визначають збільшення об'єму залози. За таких умов має місце надлишкова секреція факторів росту ендотелію судин, факторів росту фібробластів (FGF-7, FGF-2), трансформуючого фактора росту β (TGF- β , сигнальний шлях) та IL-8 у моделях *in vitro* [23]. У процесах запальної гіперпроліферації, що зумовлюють формування та прогресування ДГПЗ, TGF- β як потужний запальний цитокін відіграє роль регулятора проліферації стромы та диференціювання клітин, а також ключового фактора андрогенного контролю росту простати [24-26].

Одним із найважливіших елементів, залучених у розвиток ДГПЗ, є хронічне запалення, яке в більшості чоловіків виникає ще в молодому віці. Воно може бути ініційоване уретрогенним інфікуванням або бути результатом формування певних умов із переважно абактеріальним характером запального процесу та вогнищами в зонах, прилеглих до простатичного відділу уретри. Хронічне запалення формується роками і може бути клінічно компенсованим, із мінімальними симптомами або із сезонними загостреннями у вигляді СНСШ. У чоловіків середнього віку акт сечовипускання може зазнавати незначних порушень, а струмінь сечі ставати більш уповільненим, що згодом набуває стійкого характеру.

Вищевказані зміни та їх формування протягом тривалого часу зазвичай не є для хворого приводом для звернення до лікаря. У чоловіків літнього віку СНСШ є достатньо поширеними, до їх виникнення часто долучаються і ятрогенні фактори у вигляді терапії різних вікових соматичних розладів (кардіологічних захворювань, метаболічний синдром, цукровий діабет). Формулюючи діагноз ДГПЗ, кожен лікар повинен розуміти, що таке ураження поширюється не суто на ПЗ, а й на всі структури простатовезикулярного комплексу, а його морфологічний субстрат має в собі потужний запальний компонент. Саме він часто стає причиною виражених проявів СНСШ, тому його мікроскопічна, бактеріологічна та променева верифікація надає можливості для формування моделі раціонального й ефективного консервативного лікування. Останнє може базуватися на різних патогенетичних підходах, із яких найпоширенішим є застосування етіотропної антибактеріальної терапії. Утім, хоча цей метод вважається перспективним, оскільки дає добрі результати у зменшенні СНСШ, його не можна призначати на тривалий термін (у переважній більшості випадків). Іншим, не менш перспективним, методом є використання неспецифічних протизапальних препаратів, які також мають потужний вплив на СНСШ, але теж не можуть призначатися тривалим курсом.

Активність запального процесу в тканинах гіперплазованої ПЗ зумовлена рядом факторів: віковим, дисгормональним, судинним й обструктивним. Це спричиняє пролонгацію вираженого запального процесу з потужним фіброзним компонентом, що стає осередком утворення прозапальних факторів, призводячи до так званого порочного кола. Такі зміни визначаються в літературі терміном «запальна гіперпроліферація», яка здатна спричинити навіть хворобомодифікуючі процеси, із формуванням метастатичних змін у клітинах простати. Запальна гіперпроліферація зазвичай є предиктором простатичної інтраепітеліальної неоплазії (PIN). Існують наукові

дані, що високий рівень неспецифічного запалення у понад 40% випадків ДГПЗ впливає на посилення активності запальної гіперпроліферації, яка, у свою чергу, характеризується високою кореляцією з ризиком розвитку PIN. У певного відсотка пацієнтів із хронічним запальним процесом внаслідок високої активності запальної гіперпроліферації відбувається формування вогнищевої атрофії з підвищеним ризиком метастазії, що згодом стає гістологічним предиктором PIN і раку ПЗ [27-32].

Було встановлено, що генетично детермінована схильність до запалення у тканинах ПЗ виникає у певного відсотка чоловіків. У науковій літературі описано існування генів-промоторів прогресії запалення ПЗ людини (MIC1 – трансформуючий фактор росту, який регулює активність макрофагів; IL1RN – кодон білків у популяції IL-1, інгібітор прозапальних IL-1 α і IL-1 β ; промотор IL-8 4q13-2, що кодує IL-8 і IL-10 як посередник запалення), а також генних регуляторів канцерогенезу в тканинах ПЗ (ген RNASEL1 1q25, який відповідає за антивірусну та антипроліферативну дію інтерферонів; ген MSR1 8p22 – регулятор рецепторів макрофагів; GST-P1 11q13 – антиканцерогенний регулятор сполук глутатіону; гени TLR4 9q32-33, TLR1-6-10 4p14 та MIC1 – регулятори активності макрофагів) [33].

Важливу роль прозапальних цитокінів у хворих на ДГПЗ було підтверджено низкою досліджень, які передбачають також їх використання як біомаркерів хронічного запалення ПЗ, що потенційно може бути корисно для діагностики ДГПЗ [19, 34].

Найважливішими з них, що характеризують активність процесів гіперплазії ПЗ, є IL-6 та IL-8 [35, 36].

Лікарські рослинні компоненти у вигляді частин рослин або їх екстрактів зазвичай використовуються для лікування захворювань ПЗ, таких як ДГПЗ, хронічний простатит і синдром хронічного тазового болю [37]. Застосування однієї з найбільш досліджених у світі речовин із лікарської рослинної сировини – *Serenoa repens* – у лікуванні хворих на ДГПЗ є перспективним з огляду на її антиандрогенні, антиестрогенні, антипроліферативні, антиоксидантні та протизапальні властивості [38].

Фітоактивні речовини *Serenoa repens*, які вважаються одними з найбільш досліджених в аспекті лікування ДГПЗ/СНСШ, демонструють багатовекторний механізм фармакологічної дії. Відомо, що препарати на основі екстракту *Serenoa repens* проявляють лікувальний ефект у хворих на ДГПЗ/СНСШ шляхом реалізації відповідних біохімічних та фармакологічних механізмів в організмі чоловіка, а саме:

- інгібування ферменту 5 α -редуктази зі зниженням місцевих рівнів активної фракції тестостерону – дегідротестостерону, що дозволяє зменшувати вплив цього андрогену на пул активних клітин, який розташований переважно в парауретральній зоні ПЗ [39];
- пригнічення зв'язування дегідротестостерону з рецепторами андрогенів зі збереженням загальних рівнів тестостерону в організмі [40];
- зниження активності процесів регуляції ядерних і цитозольних андрогенних рецепторів [41];

• інгібування 17-гідроксистероїддегідрогенази, яка є зворотним окислювачем тестостерону [42];

• виникнення антиестрогенного ефекту щодо гормонально-компетентних тканин (естрогени зв'язуються з α -естрогенними рецепторами, що беруть участь в активації ROS, гіпоксії тканин та посиленні проліферативних процесів) із пригніченням процесів гідроксилювання та елімінації 5 α -дигідротестостерону [43];

• пригнічення проліферації клітин ПЗ шляхом зменшення впливу прозапальних агентів, які індуюють фактори росту фібробластів FGF-1 і FGF-2 [44], та васкулярного ендотеліального фактора росту;

• пригнічення тканинної активності пролактину [45], інсуліноподібного фактора росту 1 (IGF-1) та його рецептора (супроводжується зменшенням активації симпатичної нервової системи та гладком'язових елементів простати), активності рецепторів тиреоїдних гормонів тощо;

• розвиток загальної протизапальної та протинабрякової дії [46].

Результати дослідження I. Silvestri et al. (2013) підтвердили гіпотезу про те, що екстракт *Serenoa repens* має інгібуючий вплив на експресію генів, пов'язаних із запаленням [47]. За даними певних наукових досліджень, *Serenoa repens in vitro* виступає як подвійний інгібітор циклооксигенази та 5-ліпоксигеназного шляху трансформації арахідонової кислоти, метаболіти якої сприяють запаленню [48, 49] (рис. 3).

На зменшення вираженості агресивного перебігу запалення у хворих на ДГПЗ/СНСШ, які приймали екстракт *Serenoa repens*, вказують певні результати наукових досліджень [50], які продемонстрували зниження показників запалення за шкалою Ірані та зміну експресії кожного аналізованого антигена (CD3, CD4 і CD8 [для Т-лімфоцитів], CD20 [для В-лімфоцитів] і CD163 [для макрофагів]) методом імуногістохімічного дослідження.

Вивчення протизапальних ефектів екстракту *Serenoa repens* у пацієнтів із хронічним запаленням ПЗ, пов'язаним із ДГПЗ, визначило позитивний характер впливу його фітокомпонентів на зменшення експресії генів маркерів запалення епітеліальних клітин (інгібітора фактора міграції макрофагів, хемотаксичних білків, цитокінів тощо) [51, 52].

На сьогодні сформовано певну стратегію консервативного лікування ДГПЗ легкого й помірного ступеня, яку затверджено протоколами Європейської асоціації урологів (EAU). Згідно з настановами Гайдлайну EAU (2023), гексановий екстракт *Serenoa repens* (HESr) як фітопрепарат із доведеним профілем ефективності та низьким ризиком несприятливих явищ, зокрема з боку статевих функцій, є рекомендованим засобом для лікування СНСШ/ДГПЗ. Аналіз доступних опублікованих даних щодо ефективності фітокомпонентів екстракту HESr продемонстрував середнє значущє купірування СНСШ за Міжнародною шкалою оцінки простатичних симптомів (IPSS) на 5,73 бала порівняно з вихідним рівнем (95% ДІ 6,91-4,54) [53].

Слід зазначити, що фітохімічне дослідження CO₂, гексанового та етанольного екстрактів *Serenoa repens* не встановило істотної різниці між ними за складом. Виявлені відмінності були менш значущими, ніж відмінності між партіями одного й того ж екстракту, пов'язані з природними чинниками.



Рис. 2. Патогенетичні аспекти формування ДГПЗ [18]

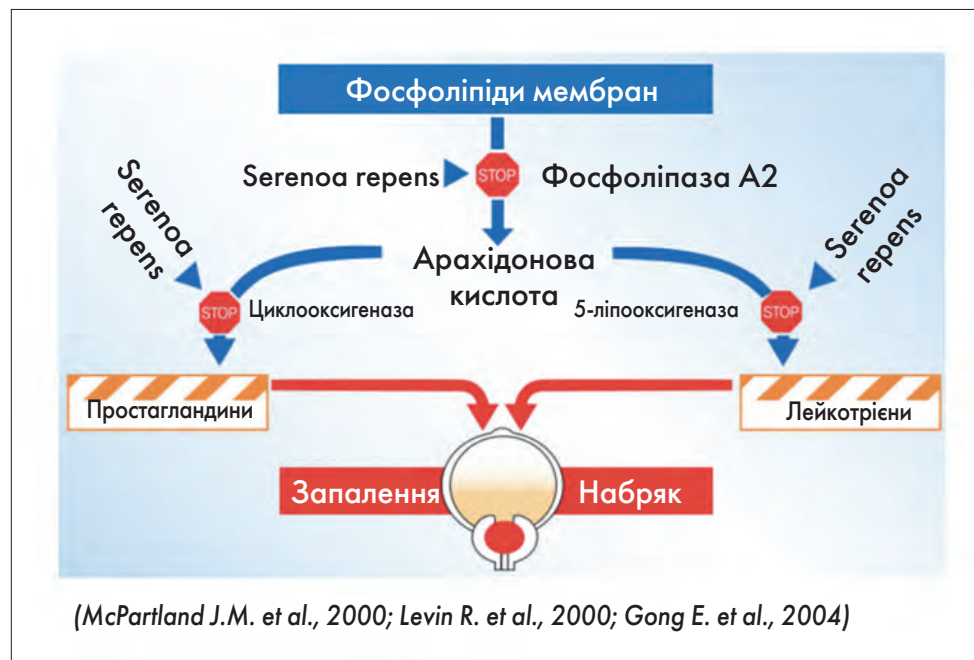


Рис. 3. Комплексна протизапальна дія Простамол® Уно у клітинах передміхурової залози

Продовження на стор. 10.

В.В. Спиридоненко, к. мед. н., доцент, старший науковий співробітник відділення сексопатології та андрології ДУ «Інститут урології ім. акад. О.Ф. Возіанова НАМН України», **Ю.М. Гурженко**, д. мед. н., професор кафедри урології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, головний науковий співробітник відділу сексопатології та андрології ДУ «Інститут урології ім. акад. О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ

Роль хронічного запалення передміхурової залози в патогенезі та прогресуванні ДГПЗ

Продовження. Початок на стор. 8.

Тому спиртовий екстракт *Serenoa repens* (Простамол® Уно) вважається еквівалентним за ефективністю відповідному гексановому екстракту [54]. Звісно, що вищевказаний факт не поширюється на інші біологічно активні продукти, які містять екстракт *Serenoa repens*.

Оцінка довгострокової ефективності лікування препаратом Простамол® Уно у пацієнтів із СНСШ/ДГПЗ показала, що його тривалий прийом у дозі 320 мг/добу сприяє покращенню показників сечовипускання за шкалою IPSS (на 5,5 бала), а також індексу якості життя (QoL) (на 1,8 бала). Прийом Простамол® Уно у таких випадках протягом тривалого часу має здатність покращувати статево функцію, про що свідчить статистично значуще підвищення показників за шкалою Міжнародного індексу еректильної функції (ПЕФ) (на 6,4 бала) [55]. Це підтверджується і деякими дослідженнями ефективності тривалого (>3 років) прийому Простамол® Уно в дозі 320 мг/добу [56, 57].

На відміну від інших інгібіторів 5 α -редуктази, які знижують експресію простат-специфічного антигена (ПСА) та його секрецію всередині клітини, препарати *Serenoa repens* блокують активність цього ферменту в епітеліальних клітинах ПЗ, не перешкоджаючи їхній здатності виділяти ПСА [58, 59].

У ході відкритого обсерваційного дослідження тривалого (протягом 15 років) застосування екстракту *Serenoa repens* у дозі 320 мг/добу було встановлено, що цей засіб є безпечним й ефективним у запобіганні прогресуванню ДГПЗ, що було підтверджено як суб'єктивними (сума балів за шкалами IPSS і QoL), так й об'єктивними (розмір простати, частота сечовипускання, об'єм залишкової сечі) критеріями. Крім того, терапія фітопрепаратом не була пов'язана із жодним побічним явищем, включаючи рак ПЗ [60].

Результати дослідження ПРОСПЕКТ ІV (ПРОСТАМОЛ: ПЕРСПЕКТИВИ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ), метою якого була оцінка клінічної ефективності та безпеки дев'ятирічної комбінованої терапії препаратами Флосін® + Простамол® Уно у хворих на ДГПЗ, продемонстрували, що ця фармакологічна комбінація сприяє вірогідному зменшенню СНСШ та покращенню об'єктивних даних урологічного статусу, а також підвищенню якості життя пацієнтів [61]. Водночас L. Voeri et al. (2017) встановили, що комбінація екстракту *Serenoa repens* та тамсулозину сприяє більш клінічно значущому поліпшенню СНСШ у пацієнтів із ДГПЗ порівняно з монотерапією α_1 -адреноблокатором [62]. За висновками дослідження, частка пацієнтів із групи комбінованої терапії (екстракт *Serenoa repens* і тамсулозин), які мали вірогідне купірування симптомів ДГПЗ, становила 69,9% – порівняно із 30,1% тих, хто отримав тільки тамсулозин.

Отже, використання високоякісного екстракту *Serenoa repens* (Простамол® Уно) у хворих із СНСШ, асоційованими із ДГПЗ і хронічним простатитом, є загальноприйнятним модусом консервативного лікування в усьому світі. З огляду на доведені протизапальний

та антипроліферативний ефекти Простамол® Уно, що впливають на провідні ланки патогенезу ДГПЗ, можна стверджувати про здатність препарату запобігати прогресуванню зазначеної патології. Застосування Простамол® Уно у чоловіків із ДГПЗ і простатитом характеризується сприятливим профілем безпеки, не впливає на концентрацію ПСА і має потенціал до покращення статевої функції за тривалого прийому.

Література

- Vuichoud C., Loughlin K.R. Benign prostatic hyperplasia: Epidemiology, economics and evaluation. *Can. J. Urol.* 2015, 22, 1-6. PMID: 26497338.
- Roehrborn C.G., Boyle P., Gould A.L., Waldstreicher J. Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1999, 53, 581-589. PMID: 10096388 doi: 10.1016/s0090-4295(98)00655-4.
- Madersbacher S., Sampson N., Culig Z. Pathophysiology of Benign Prostatic Hyperplasia and Benign Prostatic Enlargement: A Mini-Review. *Gerontology* 2019, 65, 458-464. PMID: 30943489 DOI: 10.1159/000496289.
- GBD 2019 Benign Prostatic Hyperplasia Collaborators. The global, regional, and national burden of benign prostatic hyperplasia in 204 countries and territories from 2000 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Healthy Longev.* 2022 Nov;3(11): e754-e776. doi: 10.1016/S2666-7568(22)00213-6. Epub 2022 Oct 20.
- Feinstein L., Matlaga B. Urologic Diseases in America; US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: Washington, DC, USA, 2018. Available online: <https://www.niddk.nih.gov/about-niddk/strategic-plans-reports/urologic-diseases-in-america> (accessed on 16 December 2022).
- Parsons J.K., Dahm P., Köhler T.S., Lerner L.B., Wilt T.J. Surgical management of lower urinary tract symptoms attributed to benign prostatic hyperplasia: AUA Guideline amendment 2020. *J. Urol.* 2020, 204, 799-804. PMID: 32698710 doi: 10.1097/JU.0000000000001298.
- Dirac M.A. The global, regional, and national burden of benign prostatic hyperplasia in 204 countries and territories from 2000 to 2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. PMID: 36273485 PMID: PMC9640930. doi: 10.1016/S2666-7568(22)00213-6.
- Pinto J.D.O., He H.G., Chan S.W.C., Wang W. Health-related quality of life and psychological well-being in men with benign prostatic hyperplasia: An integrative review. *Jpn. J. Nurs. Sci.* 2016, 13, 309-323. PMID: 26782969 doi: 10.1111/jjns.12115.
- Peterson M.D., Belakovskiy A., McGrath R., Yarow J.F. Testosterone deficiency, weakness, and multimorbidity. *Sci. Rep.* 2018, 8, 5897. PMID: 29651127 PMID: PMC5897450. doi: 10.1038/s41598-018-24347-6.
- Deutschbein T., Mann K., Petersenn S. Total Testosterone and Calculated Estimates for Free and Bioavailable Testosterone: Influence of Age and Body Mass Index and Establishment of Sex-Specific Reference Ranges. *Horm. Metab. Res.* 2015, 47, 846-854. PMID: 25565093. doi: 10.1055/s-0034-1395569.
- Bhasin S., Valdearrábano R.J., Gagliano-Jucá T. et al. Age-Related Changes in the Male Reproductive System. 2022 Feb 10. PMID: 25905229 Bookshelf ID: NBK278998. <https://medlineplus.gov/ency/article/004017>.
- Zhu A., Andino J., Daignault-Newton S., Chopra S., Sarma A., Dupree J. M. What is the normal testosterone level of young men? Rethinking the 300 ng/dL cutoff for testosterone deficiency in men 20-44 years old. *J. Urol.* 2022, 6, 1295-1302. PMID: 36282060 doi: 10.1097/JU.0000000000002928.
- Untergasser G., Madersbacher S., Berger P. Benign prostatic hyperplasia: Age-related tissue remodeling. *Exp. Gerontol.* 2005, 40, 121-128. PMID: 15763388 doi: 10.1016/j.exger.2004.12.008.
- Lepor H. Pathophysiology of lower urinary tract symptoms in the aging male population. *Rev. Urol.* 2005, 7, S3-S11. PMID: 16986059 PMID: PMC1477625.
- Lokeshwar S.D., Patel P., Fantus R.J., Halpren J., Chang C., Kargi A.Y., Ramasamy R. Decline in serum testosterone levels among adolescent and young adults in the USA. *Eur. Urol. Focus* 2021, 7, 886-889. PMID: 32081788. doi: 10.1016/j.euf.2020.02.006.
- Eliasz I., Weil E., Wilk B. Improvements in Self-reported Lower Urinary Tract Symptoms with Prostate Health Supplement. *Altern. Ther. Health Med.* 2018, 24, 26-32. PMID: 29428929.

- Mobley D., Feibus A., Baum N. Benign prostatic hyperplasia and urinary symptoms: Evaluation and treatment. *Postgrad Med.* 2015, 127, 301-307. PMID: 25823641 doi: 10.1080/00325481.2015.1018799.
- Stewart K.L., Lephart E.D. Overview of BPH: Symptom Relief with Dietary Polyphenols, Vitamins and Phytochemicals by Nutraceutical Supplements with Implications to the Prostate Microbiome *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 13;24(6):5486. doi: 10.3390/ijms24065486. PMID: 36982560 PMID: PMC10058027.
- Chughtai B., Lee R., Te A., Kaplan S. Role of Inflammation in Benign Prostatic Hyperplasia. *Rev Urol.* 2011; 13(3): 147-150. PMID: PMC3221555. PMID: 22110398.
- Ren H., Li X., Cheng G., Li N., Hou Z., Suo J., Wang J., Za X. The effects of ROS in prostatic stromal cells under hypoxic environment. *Aging Male* 2015, 18, 84-88. PMID: 25746207 doi: 10.3109/13685538.2015.1018159
- Berger A.P., Kofler K., Bektic J., Rogatsch H., Steiner H., Bartsch G., Klocker H. Increased growth factor production in a human prostatic stromal cell culture model caused by hypoxia. *Prostate* 2003, 57, 57-65. PMID: 12886524 doi: 10.1002/pros.10279.
- Yoo T.K., Cho H.J. Benign prostatic hyperplasia: from bench to clinic. *Korean J Urol* 2012; 53:139-148. PMID: 22468207 PMID: PMC3312060 doi: 10.4111/kju.2012.53.3.139.
- Wang L., Yang J.R., Yang L.Y., Liu Z.T. Chronic inflammation in benign prostatic hyperplasia: implications for therapy. *Med Hypotheses.* 2008; 70:1021-1023. PMID: 17935901 doi: 10.1016/j.mehy.2007.08.022.
- Kramer G., Mitteregger D., Marberger M. Is benign prostatic hyperplasia (BPH) an immune inflammatory disease? *Eur Urol* 2007; 51:1202-1216. PMID: 17182170 doi: 10.1016/j.eururo.2006.12.011.
- Descazeaud A., Weinbreck N., Robert G. et al. Transforming growth factor beta-receptor II protein expression in benign prostatic hyperplasia is associated with prostate volume and inflammation. *BJU Int* 2011; 108 (2 Pt 2): E23-E28. PMID: 20840324 doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09699.
- Starsichova A., Lincova E., Pernicova Z. et al. TGF-beta1 suppresses IL-6-induced STAT3 activation through regulation of Jak2 expression in prostate epithelial cells. *Cell Signal* 2010; 22:1734-1744. PMID: 20603212 doi: 10.1016/j.cellsig.2010.06.014.
- Di Silverio F., Gentile V., de Matteis A. et al. Distribution of inflammation, premalignant lesions, incidental carcinoma in histologically confirmed benign prostatic hyperplasia: a retrospective analysis. *European Urology.* 2003;43(2):164175. PMID: 12565775 doi: 10.1016/s0302-2838(02)00548-1
- Kramer G., Marberger M. Could Inflammation be a key component in the progression of benign prostatic hyperplasia? *Curr Opin in Urol.* 2006;16:25-9. PMID: 16385197. PMID: 16385197.
- Nickel J.C., Roehrborn C.G., O'Leary M.P. et al. Examination of the relationship between symptoms of prostatitis and histological inflammation: baseline data from the REDUCE chemoprevention trial. *J Urol* 2007; 178 (3 Pt 1):896-900.discussion 900-901. PMID: 17632164 doi: 10.1016/j.juro.2007.05.041.
- Palapattu G.S., Sutcliffe S., Bastian P.J., Platz E.A., De Marzo A.M., Isaacs W.B., Nelson W.G. Prostate carcinogenesis and inflammation: emerging insights. *Carcinogenesis.* 2005 Jul;26(7):1170-81. doi: 10.1093/carcin/bgh317. Epub 2004 Oct 21. PMID: 15498784
- Nelson W.G., De Marzo A.M., Isaacs W.B. Prostate Cancer. *The New England Journal of Medicine,* 2003 349, 366-381. PMID: 12878745 doi: 10.1056/NEJMr021562.
- Platz E.A., De Marzo A.M. Epidemiology of inflammation and prostate cancer. *J Urol.* 2004 Feb;171 (2 Pt 2): S36-40. doi: 10.1097/01.ju.0000108131.43160.77.PMID: 14713751
- Bostanci Y., Kazzazi A., Momtahan S., Laze J., Djanvan B. Correlation between benign prostatic hyperplasia and inflammation. *Curr Opin Urol.* 2013 Jan;23(1):5-10. doi: 10.1097/MOU.0b013e32835abd4a. PMID: 23159991.
- Penna G., Mondaini N., Amuchastegui S., Degli Innocenti S., Carini M., Giubilei G., Fibbi B., Colli E., Maggi M., Adorini L. Seminal Plasma Cytokines and Chemokines in Prostate Inflammation: Interleukin 8 as a Predictive Biomarker in Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome and Benign Prostatic Hyperplasia. *Eur. Urol.* 2007, 51, 524-533. PMID: 16905241 doi: 10.1016/j.eururo.2006.07.016.
- Nunzio C.D., Albisinni S., Gacci M., Tubaro A. The Role of Inflammation in the Progression of Benign Prostatic Hyperplasia. *Curr. Bladder Dysfunct. Rep.* 2013, 8, 142-149. doi:10.1007/s11884-013-0179-6.
- Fibbi B., Penna G., Morelli A., Adorini L., Maggi M. Chronic inflammation in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia: BPH and inflammation.

- Int. J. Androl. 2009, 33, 475-488. PMID: 19508330 doi: 10.1111/j.1365-2605.2009.00972.x.
- Saponaro M., Giacomini I., Morandini G., Cocetta V., Ragazzi E., Orso G., Carnevali I., Berretta M., Mancini M., Pagano F., Montopoli M. *Serenoa repens* and *Urtica dioica* Fixed Combination: In-Vitro Validation of a Therapy for Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). *Int J Mol Sci.* 2020 Dec 2;21(23):9178. doi: 10.3390/ijms21239178. PMID: 33276425 PMID: PMC7730996.
- Paterniti I., Campolo M., Cordaro M., Siracusa R., Filippone A., Esposito E., Cuzzocrea S. Effects of different natural extracts in an experimental model of benign prostatic hyperplasia (BPH). *Inflamm. Res.* 2018, 67, 617-626. PMID: 29679313 doi: 10.1007/s00011-018-1152-9.
- Bayne C.W., Ross M., Donnelly F., Habib F.K. The selectivity and specificity of the actions of the lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) on the prostate *J Urol.* 2000 Sep;164(3 Pt 1):876-81. doi: 10.1097/00005392-200009010-00065.
- Briley M., Carilla E., Roger A. Inhibitory effect of Permixon on testosterone 5 α -reductase activity of the rat ventral prostate. *Br J Pharmacol* 1984;83:401.
- Ravenna L., Di Silverio F., Russo M.A., Salvatori L., Morgante E., Morrone S. et al. Effects of the lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) on human prostatic cell lines. *Prostate* 1996;29:219230. doi: 10.1002/(SICI)1097-0045(199610)29:4<219::AID-PROS3>3.0.CO;2-6.
- Tóth I., Szécsi M., Julesz J., Faredin I., Behnke B. In vitro inhibition of testicular delta 5 α -hydroxysteroid dehydrogenase and prostatic 5 α -reductase activities in rats and humans by *Strogen forte* extract. *Int Urol Nephrol* 1996;28: 33748. doi: 10.1007/BF02550496.
- PaubertBraquet M., Richardson F.O., ServentSaez N., Gordon W.C., Monge M.C., Bazan N.G. et al. Effect of *Serenoa repens* extract (Permixon) on estradiol/testosterone-induced experimental prostate enlargement in the rat. *Pharmacol Res.* 1996;34:17117. doi: 10.1006/phrs.1996.0085.
- PaubertBraquet M.P., Cousse H., Raynaud J.P., MenciaHuerta J.M., Braquet P. Effect of the lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) and its major components on basic fibroblast growth factor-induced proliferation of cultures of human prostate biopsies. *Eur Urol* 1998;33:340347. doi: 10.1159/000019570.
- Vacher P., Prevarskaya N., Skryma 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;2:357365. doi: 10.1007/BF02255223.
- Ragab A., RagabThomas J.M.F., Delhon A., TisneVersailles J., GassamaDiagne A., Fauvel J. et al. Effects of Permixon (Sereprostat in Spain) on phospholipase A2 activity and on arachidonic acid metabolism in cultured prostatic cells. *Acta Medica (Edizioni e Congressi Roma)* 1987;1:293296.
- Silvestri I., Cattarino S., Aglianò A., Nicolazzo C., Scarpa S., Saliccia S., Frati L., Gentile V., Sciarra A. Effect of *Serenoa repens* (Permixon®) on the expression of inflammation-related genes: analysis in primary cell cultures of human prostate carcinoma. *J Inflamm (Lond).* 2013 Mar 14;10:11. doi: 10.1186/1476-9255-10-11.
- Breu W., Hagenlocher M., Redl K., Tittel G., Stadler F., Wagner H. Antiphlogistische Wirkung eines mit hyperkritischem Kohlendioxid gewonnenen Sabalfrucht-Extraktes. *In vitro Hemmung des Cyclooxygenase und 5-Lipoxygenase-Metabolismus [Antiinflammatorische Aktivität von Sabalfrucht-Extrakten, die mit überkritischer Kohlendioxid gewonnen wurden].* *Arzneimittelforschung.* 1992 Apr;42(4):54751.
- Tarayre J.P., Delhon A., Lauressergues H., Stenger A., Barbara M., Bru M., Villanova G., Caillol V., Aliaga M. Action antioedémateuse d'un extrait hexanique de drupes de *Serenoa repens* Bartr [Antiedémateuse action of a hexane extract of the stone fruit of *Serenoa repens* Bartr]. *Ann Pharm Fr.* 1983;41(6):55970.
- Gravas S., Samarinas M., Zacharouli K., Karatzas A., Tzortzis V., Koukoulis G., Melekos M. The effect of hexanic extract of *Serenoa repens* on prostatic inflammation: results from a randomized biopsy study. *World J Urol.* 2019 Mar;37(3):539544. doi: 10.1007/s0034501824091.
- Latil A., Pétrissans M.T., Rouquet J., Robert G., de la Taille A. Effects of hexanic extract of *Serenoa repens* (Permixon® 160 mg) on inflammation biomarkers in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Prostate.* 2015 Dec;75(16):185767. doi: 10.1002/pros.23059.
- Penna G., Fibbi B., Amuchastegui S., Cossetti C., Aquilano F., Laverny G., Gacci M., Crescioli C., Maggi M., Adorini L. Human benign prostatic hyperplasia stromal cells as inducers and targets of chronic immunomediated inflammation. *J Immunol* 2009; 182: 40564064. doi: 10.4049/jimmunol.0801875.
- VelaNavarrete R. et al. Efficacy and safety of a hexanic extract of *Serenoa repens* (Permixon®) for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): systematic review and metaanalysis of randomised controlled trials and observational studies. *BJU Int.* 2018, 122: 1049. doi: 10.1111/bju.14362. Epub 2018 Jun 6.
- de Combarieu E., Martinelli E.M., Pace R., Sardone N. Metabolomics study of Saw palmetto extracts based on 1H NMR spectroscopy. *Fitoterapia.* 2015 Apr;102:5660. doi: 10.1016/j.fitote.2015.02.007.

Повний список літератури знаходиться в редакції.