

# Лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози у світлі доказової медицини. Оптимальний дебют терапії

## За матеріалами конференції

В огляді представлено етіологію та патогенез доброякісної гіперплазії передміхурової залози, фактори ризику її виникнення і прогресування, оптимальні схеми фармакологічного лікування, зокрема із застосуванням фітопрепаратів на основі екстракту *Serenoa repens* та тамсулозину.

**Ключові слова:** передміхурова залоза, доброякісна гіперплазія передміхурової залози, ніктурія, фітотерапія, *Serenoa repens*,  $\alpha$ -адреноблокатори, Простамол® Уно, Флосін®.

24 березня відбулася науково-практична конференція «Виклики сьогодення у практиці лікаря уролога та нефролога. Сучасні методи лікування в урології». Доповідь «Доброякісна гіперплазія передміхурової залози у світлі доказової медицини. Оптимальний дебют терапії» представив головний науковий співробітник відділу сексопатології та андрології ДУ «Інститут урології ім. академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», професор кафедри урології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук **Юрій Миколайович Гурженко**.

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) – поліетіологічне захворювання, яке виникає внаслідок розростання періуретральної залозистої зони передміхурової залози (ПЗ), що призводить до обструкції нижніх сечовивідних шляхів і погіршує якість життя пацієнтів (табл. 1). При ДГПЗ відзначають значне збільшення транзитної зони залози, що в нормальному стані не перевищує 5-10% об'єму ПЗ (Kirby R. et al., 1996).

До факторів ризику виникнення ДГПЗ відносять:

- вік (об'єм ПЗ збільшується впродовж життя);
- метаболічний синдром;
- порушення обміну статевих гормонів;
- надмірна маса тіла;
- цироз печінки та алкоголізація населення;
- генетичні фактори.

Метаболічний синдром вважають «новим» фактором ризику гіперплазії. Надмірна маса тіла, гіперінсулінемія/інсулінорезистентність, вторинний гіпогонадизм та гіпертонічна хвороба призводять до передчасного старіння чоловіка. Лікування ДГПЗ у пацієнтів із надмірною вагою є проблематичним (Sakir O.O., McVary K.T., 2012). Гіперінсулінемія також сприяє ДГПЗ, що пов'язано з антиапоптичною та промітогенною дією інсуліну.

Ще одним новітнім фактором ризику виникнення ДГПЗ є коронавірусна інфекція. Під час епідемії COVID-19 встановлено, що інфікованість вірусом SARS-CoV-2 може погіршувати функцію ПЗ і викликати прогресування її гіперплазії (Naghranah A. et al., 2021).

Факторами ризику прогресування ДГПЗ виступають (Jacobsen S. J. et al., 1999; Djavan B., Fong Y. K., 2004):

- вік >70 років;
- сумарна оцінка за Міжнародною шкалою оцінки простатичних симптомів (IPSS) >7 балів;
- рівень простат-специфічного антигена (ПСА)  $\geq 1,4$  нг/мл;

- максимальна об'ємна швидкість сечовипускання ( $Q_{max}$ ) <12 мл/с;
- об'єм ПЗ за даними трансуретрального ультразвукового дослідження >30 см<sup>3</sup>;
- об'єм транзитної зони ПЗ >25 см<sup>3</sup>.

Доповідач зауважив, що рівень ПСА >1,4 нг/мл потребує консультації уролога, оскільки є передраковим показником. Об'єм простати краще визначати за допомогою ультразвукового дослідження, яке має вищу точність, ніж ректальне пальцеве дослідження, проте останнє залишається обов'язковим первинним компонентом обстеження простати.

Ще одним методом для визначення об'єму ПЗ є магнітно-резонансна томографія, яка, однак, не входить до переліку рекомендованих досліджень пацієнтів із ДГПЗ.

Загалом ДГПЗ вважається повільно прогресуючим захворюванням, що не становить значної небезпеки для життя, але помітно знижує його якість. За даними M.K. Li et al. (2008), найчастішими скаргами пацієнтів є ніктурія (64%), сечовипускання слабкою цівкою (56%) та відчуття неповного спорожнення сечового міхура (56%). Деякі симптоми гіперплазії викликають у хворих сильну тривогу, імперативні позиви до сечовипускання або такі ускладнення, як гостра затримка сечі (Peters T. J. et al., 1997). Усі ці скарги спонукають чоловіків до пошуку максимально ефективного лікування.

Метою терапії ДГПЗ є покращення якості життя пацієнта, клінічне та мікробіологічне одужання, швидка ліквідація клінічних симптомів, запобігання рецидивам, профілактика та лікування ускладнень. Перед початком терапії хворому можна запропонувати відповісти на запитання Шкали якості життя, з'ясувавши його ставлення до того, що йому довелось би жити з існуючими урологічними проблемами все життя. Чим вища невдоволеність пацієнта наявними симптомами ДГПЗ, тим більше балів йому присвоюють. Відповідно, чим краща переносимість пацієнтом симптомів і менша кількість балів за шкалою, тим вища якість його життя.

Слід наголосити, що незалежно від обраного медикamentозного лікування пацієнту слід рекомендувати вести здоровий спосіб життя, що передбачає дотримання режиму дня, підтримання хороших стосунків з оточуючими, раціональне харчування, заняття фізкультурою та спортом, дотримання особистої гігієни та загартовування. Без виконання цих правил медикаментозне лікування буде менш ефективним.

Показаннями до консервативного лікування ДГПЗ є такі:

- сумарна оцінка за шкалою IPSS >8 або <19 балів;



Ю.М. Гурженко

- індекс якості життя  $\geq 3$  балів;
- $Q_{max} \leq 15$  або  $\geq 5$  мл/с;
- об'єм сечовипускання  $\geq 100$  мл;
- об'єм залишкової сечі  $\leq 150$  мл;
- наявність протипоказань до операції;
- соціальні причини.

Основними фармакологічними групами препаратів, які призначають при ДГПЗ (Європейська асоціація урології, EAU, 2023), є  $\alpha$ -адреноблокатори, інгібітори  $5\alpha$ -редуктази, антагоністи мускаринових рецепторів,  $\beta_3$ -агоністи, інгібітори фосфодіестерази 5-го типу, рослинні екстракти (фітотерапія), а також комбінація вищезазначених груп лікарських засобів. Підбір препарату залежить від стадії ДГПЗ. На I стадії, під час якої порушується сечовипускання на фоні повного спорожнення сечового міхура, призначають монотерапію фітопрепаратами (табл. 2). На II стадії, для якої характерна порушена функція сечового міхура й наявність залишкової сечі, показана комбінована терапія: фітопрепарати +  $\alpha_1$ -блокатори або інгібітори  $5\alpha$ -редуктази. На III стадії, якій властива повна декомпенсація функції сечового міхура та парадоксальна ішурія, проводять хірургічне лікування та післяопераційну комбіновану фармакотерапію.

Таблиця 2. Місце екстракту *Serenoa repens* у лікуванні ненейрогенних симптомів нижніх сечових шляхів у чоловіків, включаючи доброякісну простатичну обструкцію (EAU, 2023)

Короткий зміст доказів	Рівень доказовості
Екстрагована гексаном <i>Serenoa repens</i> покращує $Q_{max}$ і призводить до меншої кількості сечовипускань за ніч (0,64 [95% ДІ від 0,98 до 0,31]) порівняно із плацебо.	2
Екстрагована гексаном <i>Serenoa repens</i> має дуже обмежений негативний вплив на статеву функцію	2
Рекомендації	Рейтинг сили
Запропонуйте екстраговану гексаном <i>Serenoa repens</i> чоловікам із СНСШ, які хочуть уникнути будь-яких потенційних несприятливих явищ, особливо пов'язаних зі статевою функцією	Слабкий
Повідомте пацієнту, що ступінь ефективності може бути незначним	Сильний

За даними G. T. Bales et al. (1999), кожен третій чоловік, який отримує консервативне лікування ДГПЗ, віддає перевагу рослинним препаратам у зв'язку із вираженим ефектом і низькою частотою побічної дії. До речовин із підтвердженою клінічною ефективністю належить екстракт плодів пальми піллоподібної (*Serenoa repens*), що росте на сході Північної Америки. Екстракт плодів *Serenoa repens* входить до складу препарату Простамол® Уно, другого за популярністю безрецептурного препарату для лікування ПЗ у всьому світі (база даних продажу компанії «Ніколас Холл», 2020). Нещодавно препарат Простамол® Уно очолив рейтинг європейських безрецептурних медикаментів для лікування захворювань ПЗ (база даних продажу компанії «Ніколас Холл», 2021) (рис. 1).

Таблиця 1. Етіологія і патогенез ДГПЗ

Назва теорії	Особливості порушень
Теорія старіння/ДГТ	З віком підвищується активність системи перекисного окиснення ліпідів, що призводить до збільшення кількості нікотинаміддинуклеотиду і нікотинаміддинуклеотидфосфату, підвищення активності $5\alpha$ -редуктази та рівня простатичного ДГТ, який викликає гіперплазію ПЗ. Рівень інтрапростатичного ДГТ залишається високим, незважаючи на старіння і зниження концентрації тестостерону (Kirby R. et al., 1996). ДГТ сприяє росту ПЗ, впливаючи на її клітини через каскад молекулярної взаємодії (Denis L. et al., 1998). Також вважається, що деякі метаболіти ДГТ мають незначні естрогенні ефекти (Kirby R. et al., 1996)
Естрогенна теорія	З віком зростає співвідношення плазматичних рівнів естрогенів до тестостерону. Це викликає гіпертрофію стромі ПЗ, у якій більше відповідних гормональних рецепторів, ніж в епітелії залози
Теорія оксидоредуктази	Аномальна ензимна активність (нижча концентрація ензимів, які екстрагують ДГТ із тканини простати) сприяє затримці ДГТ, що призводить до росту залози
Теорія факторів росту/запалення	У виникненні ДГПЗ можуть відігравати роль фактори росту і запалення, зокрема тромбоцитарний фактор росту
Теорія стромальних клітин	Збільшена кількість стромальних клітин асоційована зі збільшенням кількості андрогенозалежних проміжних клітин ПЗ
Стромальна теорія/теорія взаємодії клітин епітелію	Об'єм ПЗ збільшується внаслідок підвищення концентрації епідермального фактора росту (EGF), фактора росту фібробластів (FGF) та зниження концентрації трансформуючого фактора росту $\beta$ (TGF- $\beta$ )

Примітка: ДГТ – дигідротестостерон.

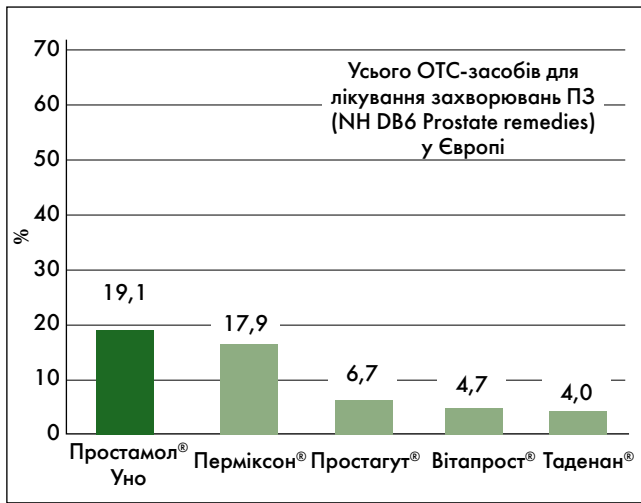


Рис. 1. Простамол® Уно – бренд № 1 із продажу безрецептурних засобів для лікування патології ПЗ у Європі (адаптовано з бази даних компанії «Ніколас Холл», 2021)

Кожна капсула препарату Простамол® Уно містить 320 мг густого спиртового екстракту *Serenoa repens*. Препарат має антиандрогенну, антипроліферативну та протизапальну дію, запобігає прогресуванню ДГПЗ і не чинить негативного впливу на статеву функцію. До того ж в одному з досліджень виявлено покращення статевої функції після року застосування Простамол® Уно (Sinescu I. et al., 2011).

У низці досліджень вивчали фармакологічну дію гексанового екстракту *Serenoa repens* (Carraro J.C. et al., 1996; Debruynne F. et al., 2002; Wilt T. et al., 2002; Bent S. et al., 2006). Доведено, що його прийом супроводжується підвищенням  $Q_{max}$  і зменшенням кількості сечовипускань за ніч, чого не виявлено при застосуванні плацебо, і що він практично не чинить негативного впливу на статеву функцію.

Слід зазначити, що за даними фітохімічного аналізу (рис. 2) встановлено, що екстракт *Serenoa repens*, поєднаний із діоксидом вуглецю або гексаном, достовірно не відрізняється за складом від етанолового екстракту *Serenoa repens*. Виявлені відмінності є незначними і навіть меншими, ніж природні фітохімічні відмінності між різними партіями пальмових плодів (de Combarieu E., Martinelli E.M., Pace R., Sardone N., 2015). Отже, етаноловий екстракт *Serenoa repens* (Простамол® Уно) є фітопрепаратом вибору для лікування ДГПЗ.

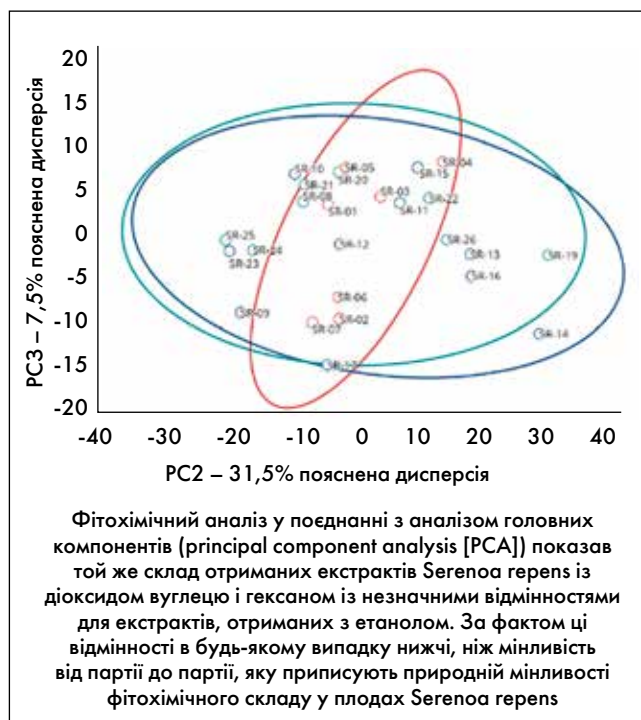


Рис. 2. Фітохімічний аналіз у поєднанні з аналізом головних компонентів *Serenoa repens* (de Combarieu E. et al., 2015)

Простамол® Уно діє на різні патогенетичні ланки ДГПЗ. Механізм дії екстракту *Serenoa repens* проявляється його здатністю зменшувати активність 5 $\alpha$ -редуктази, яка каталізує перетворення тестостерону на дигідротестостерон, і ароматази, що забезпечує утворення естрогенів із тестостерону. Отже, рівні дигідротестостерону й естрогенів, що сприяють росту ПЗ, залишаються низькими. До того ж зазначений препарат інгібує активність циклооксигенази 1 і 2 типу та ліпооксигенази, які регулюють синтез простагландинів та лейкотрієнів, виявляючи протизапальну та протинабрякову дію.

Для Простамол® Уно проведено окремі плацебо-контрольовані та обсерваційні дослідження, які підтвердили його ефективність. У чоловіків, які приймали екстракт *Serenoa repens* упродовж 3 років, виявлено зменшення об'єму залишкової сечі на 50% (Bach D., Ebeling L., 1996). В іншому дослідженні вже через 6 місяців терапії *Serenoa repens*

пацієнти відзначали підвищення швидкості сечовипускання (Bauer H.W. et al., 1999).

За даними X. Giannakopoulos et al. (2002), встановлено покращення показників уродинаміки після 6 місяців терапії пальмовим екстрактом. Прийом екстракту протягом 24 місяців супроводжувався значним зменшенням вираженості простатичних симптомів і підвищенням якості життя пацієнтів (Pytel Y.A. et al., 2002).

Екстракт *Serenoa repens* має не лише лікувальну, а й профілактичну дію. У проспективному дослідженні В. Djavan et al. (2005) виявили, що він значно знижує частоту прогресування гіперплазії ПЗ у чоловіків із легкими симптомами везикальної обструкції. Клінічним прогресуванням вважався перехід пацієнта із групи незначних симптомів до групи помірних (8-18 балів за шкалою IPSS) чи тяжких (19-35 балів за шкалою IPSS) симптомів або виникнення у нього затримки сечі та потреби в оперативному втручанні. Терапія екстрактом *Serenoa repens* знизила частоту прогресування ДГПЗ, одночасно полегшивши симптоми й підвищивши показники якості життя та уродинаміки.

У відкритому дослідженні Простамол® Уно, виконаному на базі ДУ «Інститут урології ім. академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», брали участь 83 чоловіки віком від 27 до 72 років, які хворіли впродовж від 1 до 15 років (Гурженко Ю.М., 2005). Дослідження тривало 1 місяць. Пацієнтів розподілили у дві групи: до першої групи увійшли особи із ДГПЗ I стадії, а до другої – чоловіки із хронічним абактеріальним простатитом, ускладненим дизуричними явищами. Усі чоловіки приймали Простамол® Уно у стандартній дозі (1 капсула на добу). За результатами дослідження виявлено значне полегшення скарг, пов'язаних із сечовипусканням, зниження частоти ніктурії, зменшення кількості балів за Шкалою якості життя (рис. 3-5).

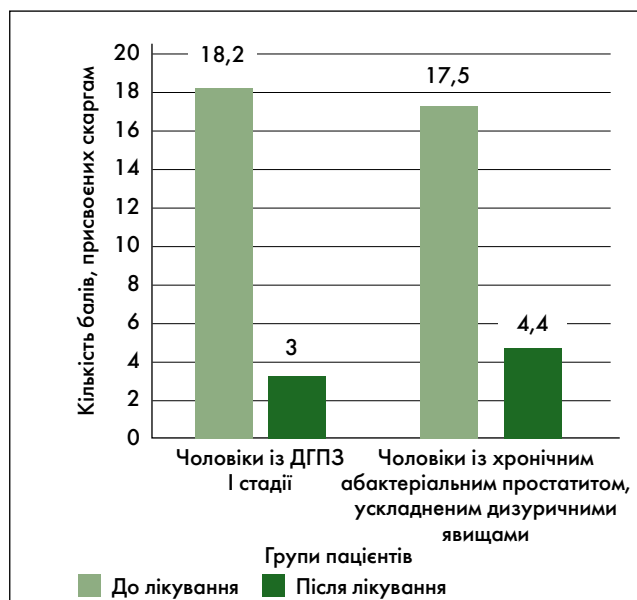


Рис. 3. Скарги, пов'язані із сечовипусканням, у балах за шкалою IPSS до і після лікування Простамол® Уно (Гурженко Ю.М., 2005)

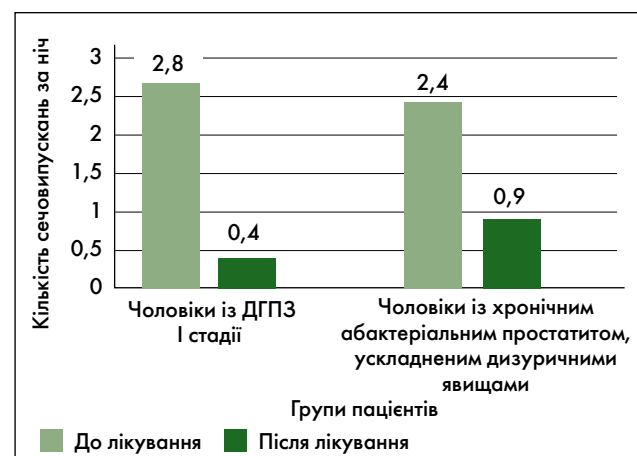


Рис. 4. Кількість сечовипускань за ніч до і після лікування препаратом Простамол® Уно (Гурженко Ю.М., 2005)

Вищенаведені дані свідчать на користь Простамол® Уно як дієвого препарату для лікування ДГПЗ. Він інгібує збільшення ПЗ, блокуючи 5 $\alpha$ -редуктазу та ароматазу, й усуває локальне запалення та набряк, впливаючи на прозапальні ферменти. Препарат має виражений та швидкий ефект в осіб із ДГПЗ і хронічним простатитом, не впливаючи при цьому на статеву функцію. До переваг препарату можна додати його безпечність, добру переносимість, доступну вартість і зручність застосування (1 раз на добу).

Іншими поширеними засобами для лікування ДГПЗ є селективні  $\alpha$ -адреноблокатори. До цієї фармакологічної

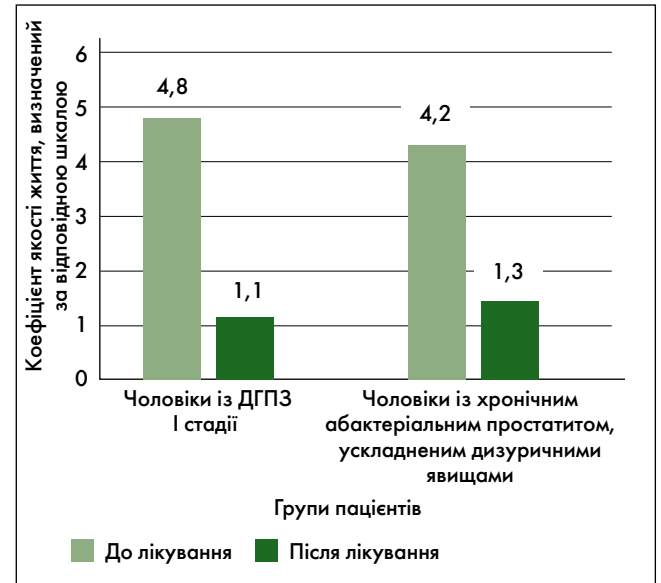


Рис. 5. Зміна якості життя за Шкалою якості життя для урологічних пацієнтів до і після лікування препаратом Простамол® Уно (Гурженко Ю.М., 2005)

групи належить тамсулозину, що входить до складу препарату Флосін®. Він селективно та конкурентно зв'язується з  $\alpha$ -адренорецепторами, зокрема з  $\alpha_{1A}$ - та  $\alpha_{1D}$ -підтипами, розташованими у ПЗ, уретрі й сечовому міхурі (Schwinn D.A., Roehrborn C.G., 2008). Діючи на гладку мускулатуру судин, препарат усуває простатичні симптоми (Rigatti P. et al., 2003).

Ефективність тамсулозину не залежить від розміру ПЗ або рівня ПСА. Для досягнення лікувального ефекту не потрібно титрувати дозу. Застосування Флосіну забезпечує контроль урологічних симптомів протягом 24 годин, що зумовлено різним розміром гранул у капсулі. До того ж Флосін® не чинить клінічно значущої дії на артеріальний тиск і не викликає кардіоваскулярних побічних явищ.

Позитивну дію Флосіну підтверджено в одному із досліджень за участю пацієнтів після оперативного лікування ДГПЗ (Гурженко Ю.М., Спиридоненко В.В. та ін., 2016). Чоловіків розподілили на чотири групи. Учасники першої групи підлягали активному спостереженню, другої – приймали Простамол® Уно, третя група отримувала Флосін®, а четверта – Простамол® Уно та Флосін®. За даними цього дослідження у групі, що отримувала комбіновану терапію, відзначалися найкращі результати, які полягали у зменшенні вираженості простатичних симптомів, підвищенні якості життя і відсутності потреби в повторному оперативному втручанні (рис. 6).

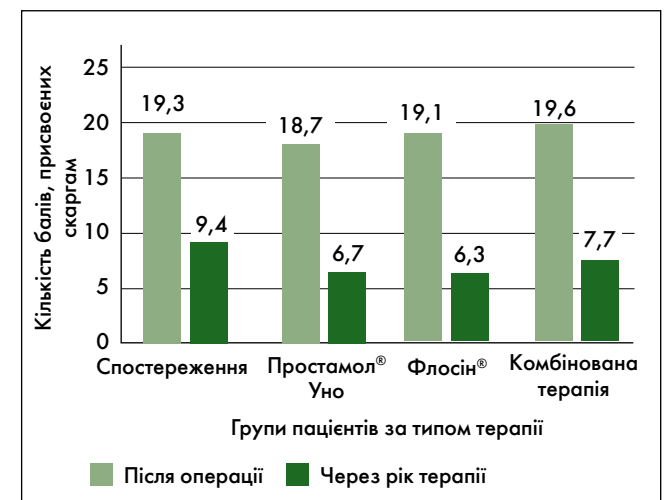


Рис. 6. Простатичні симптоми, виражені у балах за шкалою IPSS, одразу після операції та через рік терапії

Відповідно до отриманих результатів автори дійшли висновку, що після оперативного втручання із приводу ДГПЗ пацієнтам показане тривале комбіноване лікування. Найбільш ефективним було визнано поєднання фітопрепарату Простамол® Уно з  $\alpha$ -адреноблокатором Флосін®.

Отже, Простамол® Уно – популярний у всьому світі фітопрепарат, зареєстрований на ринку України понад 20 років тому. За цей час препарат довів свою ефективність і безпеку завдяки антиандрогенній, антипроліферативній і протизапальній дії, спрямованій на запобігання прогресуванню ДГПЗ, та відсутності негативного впливу на статеву функцію. Прийом Простамол® Уно супроводжується значним зменшенням вираженості простатичних симптомів і підвищенням якості життя пацієнтів.

Підготувала Анна Сакалош