

# Лечение ненейрогенных симптомов нижних мочевыводящих путей у мужчин

М. Oelke (председатель), A. Bachmann, A. Descazeaud,  
M. Emberton, S. Gravas, M.C. Michel, J. N'Dow,  
J. Nordling, J.J. de la Rosette

Перевод: Ю.В. Алымов  
Научное редактирование: А.З. Винаров



European  
Association  
of Urology

# СОДЕРЖАНИЕ

1.	ВВЕДЕНИЕ	5
1.1.	Литература	5
2.	КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ СИМПТОМОВ СО СТОРОНЫ НИЖНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У МУЖЧИН	6
2.1.	Динамическое наблюдение – поведенческая терапия	6
2.2.	Отбор пациентов	6
2.3.	Обучение, психологическая поддержка и периодическое обследование	6
2.4.	Рекомендации относительно образа жизни	7
2.5.	Практические вопросы	7
2.6.	Рекомендации	7
2.7.	Литература	7
3.	ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ	8
3.1.	Антагонисты $\alpha$ -адренорецепторов ( $\alpha$ -блокаторы)	8
3.1.1.	Механизм действия	8
3.1.2.	Доступные препараты	8
3.1.3.	Эффективность	9
3.1.4.	Переносимость и безопасность	10
3.1.5.	Практические вопросы	10
3.1.6.	Рекомендации	10
3.1.7.	Литература	11
3.2.	Ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы	12
3.2.1.	Механизм действия	12
3.2.2.	Доступные препараты	12
3.2.3.	Эффективность	13
3.2.4.	Переносимость и безопасность	13
3.2.5.	Практические вопросы	14
3.2.6.	Рекомендации	14
3.2.7.	Литература	14
3.3.	Антагонисты мускариновых рецепторов	15
3.3.1.	Механизм действия	15
3.3.2.	Доступные препараты	16
3.3.3.	Эффективность	16
3.3.4.	Переносимость и безопасность	17
3.3.5.	Практические вопросы	18
3.3.6.	Рекомендации	18
3.3.7.	Литература	18
3.4.	Растительные препараты – фитотерапия	19
3.4.1.	Механизм действия	19
3.4.2.	Доступные препараты	19
3.4.3.	Эффективность	20
3.4.4.	Переносимость и безопасность	21
3.4.5.	Практические вопросы	22
3.4.6.	Рекомендации	22
3.4.7.	Литература	22
3.5.	Десмопрессин – аналог вазопрессина	23
3.5.1.	Механизм действия	23
3.5.2.	Доступные препараты	23
3.5.3.	Эффективность	24
3.5.4.	Переносимость	24
3.5.5.	Практические вопросы	25
3.5.6.	Рекомендации	25
3.5.7.	Литература	25
3.6.	Комбинированная терапия	26
3.6.1.	Альфа-блокаторы и ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы	26
3.6.1.1.	Механизм действия	26

3.6.1.2.	Доступные препараты	26
3.6.1.3.	Эффективность	26
3.6.1.4.	Переносимость и безопасность	28
3.6.1.5.	Практические вопросы	28
3.6.1.6.	Рекомендации	28
3.6.1.7.	Литература	28
3.6.2.	Альфа-блокаторы + антагонисты мускариновых рецепторов	29
3.6.2.1.	Механизм действия	29
3.6.2.2.	Доступные препараты	29
3.6.2.3.	Эффективность	29
3.6.2.4.	Переносимость и безопасность	30
3.6.2.5.	Практические вопросы	30
3.6.2.6.	Рекомендации	31
3.6.2.7.	Литература	31
3.7.	Новые направления терапии	31
3.7.1.	Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (с $\alpha$ -блокаторами или без них)	31
3.7.2.	Механизм действия	31
3.7.3.	Доступные препараты	32
3.7.4.	Эффективность	32
3.7.5.	Переносимость и безопасность	33
3.7.6.	Практические вопросы	34
3.7.7.	Рекомендации	34
3.7.8.	Литература	34
3.8.	Другие препараты нового поколения	35
4.	ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ	35
4.1.	Трансуретральная резекция и трансуретральная инцизия предстательной железы	35
4.1.1.	Механизм действия	35
4.1.2.	Оперативный прием	36
4.1.3.	Эффективность	36
4.1.4.	Переносимость и безопасность	37
4.1.5.	Практические вопросы	38
4.1.6.	Модификации трансуретральной резекции предстательной железы – биполярная резекция предстательной железы	38
4.1.6.1.	Механизм действия	38
4.1.6.2.	Оперативный прием	38
4.1.6.3.	Эффективность	38
4.1.6.4.	Переносимость и безопасность	38
4.1.6.5.	Практические вопросы	39
4.1.7.	Рекомендации	39
4.1.8.	Литература	40
4.2.	Открытая простатэктомия	42
4.2.1.	Механизм действия	42
4.2.2.	Оперативный прием	42
4.2.3.	Эффективность	43
4.2.4.	Переносимость и безопасность	43
4.2.5.	Практические вопросы	43
4.2.6.	Рекомендации	44
4.3.	Трансуретральная микроволновая терапия	44
4.3.1.	Механизм действия	44
4.3.2.	Оперативный прием	44
4.3.3.	Эффективность	45
4.3.4.	Переносимость и безопасность	46
4.3.5.	Практические вопросы	46
4.3.6.	Рекомендации	47
4.3.7.	Литература	47
4.4.	Трансуретральная игольная абляция предстательной железы	48

4.4.1.	Механизм действия	48
4.4.2.	Оперативный прием	48
4.4.3.	Эффективность	48
4.4.4.	Переносимость и безопасность	49
4.4.5.	Практические вопросы	49
4.4.6.	Рекомендации	49
4.4.7.	Литература	50
4.5.	Лазерные методы лечения заболеваний предстательной железы	51
4.5.1.	Энуклеация и резекция предстательной железы гольмиевым лазером	51
4.5.1.1.	Механизм действия	51
4.5.1.2.	Оперативный прием	51
4.5.1.3.	Эффективность	51
4.5.1.4.	Переносимость и безопасность	52
4.5.2.	Вапоризация предстательной железы с помощью «зеленого» лазера с длиной волны 532 нм	52
4.5.2.1.	Механизм действия	52
4.5.2.2.	Оперативный прием	52
4.5.2.3.	Эффективность	52
4.5.2.4.	Переносимость и безопасность	53
4.5.2.5.	Практические вопросы	53
4.5.2.6.	Рекомендации	54
4.5.3.	Литература	55
4.6.	Простатические стенты	56
4.6.1.	Механизм действия	56
4.6.2.	Оперативный прием	57
4.6.3.	Эффективность	57
4.6.4.	Переносимость и безопасность	58
4.6.5.	Практические вопросы	58
4.6.6.	Рекомендации	58
4.6.7.	Литература	59
4.7.	Новейшие оперативные методы лечения	59
4.7.1.	Интрапростатические инъекции этанола	59
4.7.1.1.	Механизм действия	59
4.7.1.2.	Оперативный прием	59
4.7.1.3.	Эффективность	60
4.7.1.4.	Переносимость и безопасность	61
4.7.1.5.	Практические вопросы	61
4.7.1.6.	Рекомендации	61
4.7.1.7.	Литература	61
4.7.2.	Интрапростатические инъекции ботулинического токсина	62
4.7.2.1.	Механизм действия	62
4.7.2.2.	Оперативный прием	63
4.7.2.3.	Эффективность	63
4.7.2.4.	Переносимость и безопасность	64
4.7.2.5.	Практические вопросы	64
4.7.2.6.	Рекомендации	64
4.7.2.7.	Литература	65
4.8.	Обобщенная информация по лечению	65
5.	ПОСЛЕДУЮЩЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ	66
5.1.	Динамическое наблюдение – поведенческая терапия	66
5.2.	Медикаментозное лечение	66
5.3.	Хирургическое лечение	67
5.4.	Рекомендации	67
6.	СОКРАЩЕНИЯ	68

# 1. ВВЕДЕНИЕ

До настоящего времени симптомы со стороны нижних мочевыводящих путей (СНМП) у пожилых мужчин всегда считали прямо или косвенно связанными с наличием доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), доброкачественного увеличения предстательной железы (ПЖ) или доброкачественной обструкции ПЖ. Однако иногда бывает трудно или невозможно провести непосредственную связь между симптоматическими проявлениями и ДГПЖ. Последние научные данные и разработки свидетельствуют о том, что не все симптомы со стороны мочевого пузыря у пожилых мужчин обязательно связаны с ПЖ (ДГПЖ – СНМП), но могут быть вызваны поражениями самого мочевого пузыря (гиперактивность детрузора – синдром гиперактивности мочевого пузыря – ГАМП) либо недостаточной активностью детрузора или почек (ночная полиурия) [1]. Широкая распространенность ДГПЖ у пожилых мужчин, достигающая в возрасте после 40 лет 40 %, а после 80 лет – 90 % [2], приводит к тому, что у некоторых мужчин при микроскопическом исследовании ткани ПЖ изменения бессимптомно сочетаются с признаками других поражений мочевого пузыря или нарушениями функции почек. Это различие в подходе к СНМП заставило внести изменения в основные «Клинические рекомендации по ДГПЖ» Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) [3]. Теперь они представлены как «Клинические рекомендации по лечению ненейрогенных СНМП у мужчин». В связи с тем что пациентам необходима помощь при СНМП, а не при ДГПЖ, предполагается, что рекомендации, ориентированные на симптомы заболевания, предоставят более реалистичный и практический подход к клинической проблеме, чем рекомендации, специфичные для заболевания. Данные по исследованию и лечению ненейрогенных СНМП опубликованы в других материалах и относятся только к нарушениям у мужчин и женщин функций мочевого пузыря, обусловленных неврологическими заболеваниями [4].

В новый Совет по разработке клинических рекомендаций вошли урологи, фармацевт, эпидемиолог, статист. В течение 3 лет Совет работал над данной темой при отсутствии какой-либо финансовой заинтересованности. Новые рекомендации разработаны в отношении патоморфологии, определений, исследования, лечения и динамического наблюдения при различных формах ненейрогенных СНМП у мужчин в возрасте 40 лет и старше. Эти рекомендации охватывают в основном ДГПЖ – СНМП, ГАМП и ночную полиурию. СНМП у детей или женщин и СНМП, вызванные другими причинами (например, неврологические болезни, опухоли нижних мочевыводящих путей – НМП, мочекаменная болезнь или недержание мочи – НМ), описаны в других разделах Клинических рекомендаций ЕАУ. Новые рекомендации предназначены в первую очередь для урологов, однако их могут использовать и специалисты общего профиля.

Рекомендации ЕАУ по ненейрогенным СНМП у мужчин разработаны на основе результатов неструктурного поиска в научной литературе на всех языках с использованием Кокрановской базы данных, Pubmed-Medline, Web of Science, проведенного в период с января 1966 г. по 31 декабря 2009 г. по ключевым словам «клинические (рандомизированные) исследования», «метаанализ», «взрослые мужчины». Каждую отдельно извлеченную статью анализировали, классифицировали, присваивали данному уровню доказательности (УД) в соответствии с Оксфордской системой классификации, начиная с метаанализа (УД: 1а, высший уровень доказательности) до уровня мнения эксперта (УД: 4, самый низкий уровень доказательности) [5]. В каждом подразделе приведены выводы, основанные на соответствующей значимой статье, УД и степени рекомендации (СР). Рекомендации имеют степени от А до С, при этом рекомендации степени А являются хорошо обоснованными и подлежат выполнению, в то время как рекомендации степени С считаются второстепенными.

В будущем планируется каждые 2 года обновлять рекомендации в отношении ненейрогенных СНМП у мужчин в соответствии с существующими системами структуры и классификации.

## 1.1. Литература

1. Chapple CR, Roehrborn CG. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. *Eur Urol* 2006 Apr;49(4):651–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16530611>
2. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC et al. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984 Sep;132(3):474–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6206240>
3. Madersbacher S, Alivizatos G, Nordling J et al. EAU 2004 guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines). *Eur Urol* 2004 Nov;46(5):547–54.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15474261>
4. Stohrer M, Blok B, Castro-Diaz D et al. EAU guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Eur Urol* 2009 Jul;56(1):81–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19403235>
5. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2001). Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998.  
<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> [accessed January 2011].

## 2. КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ СИМПТОМОВ СО СТОРОНЫ НИЖНЫХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У МУЖЧИН

### 2.1. Динамическое наблюдение – поведенческая терапия

Часто при СНМП у мужчин не бывает значимых жалоб, в этих случаях допустимо не проводить лекарственное и нехирургическое лечение. Такой подход называют динамическим наблюдением (ДН). Обычно он включает следующие компоненты: обучение, психологическую поддержку, периодическое обследование, рекомендации относительно образа жизни. Нередко такой подход считают первым этапом каскада мероприятий, и многим мужчинам предлагают проводить его на разных стадиях обследования. ДН – значимый вариант во многих случаях, но иногда заболевание, если его не лечить, будет прогрессировать с развитием острой задержки мочи и таких осложнений, как, например, почечная недостаточность и мочекаменная болезнь [1, 2]. При этом в одних случаях симптомы могут купироваться самостоятельно, а в других – оставаться стабильными на протяжении многих лет [3].

### 2.2. Отбор пациентов

До начала любой терапии всем мужчинам с СНМП следует пройти обязательное обследование для выявления осложнений и их лечения. Для ДН подходят мужчины со слабо или умеренно выраженными неосложненными (не вызывающими опасений для здоровья) СНМП, не имеющие значимых жалоб. Обширное исследование, в котором сравнивали результаты ДН и трансуретральной резекции (ТУР) предстательной железы у мужчин с умеренными симптомами, показало, что у тех, кому была сделана операция, функция мочевого пузыря оказалась лучше, чем в группе ДН (скорость потока мочи, остаточный объем мочи после мочеиспускания – PVR), причем наилучшие результаты отмечены у пациентов с наиболее выраженными жалобами. В группе ДН 36 % больных через 5 лет была выполнена операция, тогда как у 64 % пациентов ухудшений не произошло [4]. При ДН примерно у 85 % мужчин состояние в течение 1 года будет стабильным, однако через 5 лет в 65 % случаев оно ухудшается [5, 6]. Причина, по которой при ДН у одних пациентов состояние ухудшается, а у других – нет, до конца не выявлена; жалобы на усиление симптомов заболевания и увеличение PVR наиболее достоверно указывают на неэффективность лечения.

### 2.3. Обучение, психологическая поддержка и периодическое обследование

В настоящее время получены данные УД 1b, свидетельствующие о том, что самостоятельный контроль в рамках ДН способствует снижению как выраженности симптомов, так и скорости прогрессирования заболевания [7, 8] (табл. 1). В этом исследовании мужчинам дополнительно к стандартному ДН рандомизированно назначали 3 сеанса самостоятельного контроля, что приводило к более выраженному улучшению симптоматики и повышению качества жизни через 3 и 6 мес по сравнению с проведением только стандартного ДН. Эти различия оставались в течение 12 мес. В данный момент пока не выяснено, какие ключевые компоненты самостоятельного контроля являются эффективными, однако большинство специалистов уверены, что это:

- информирование пациента о его состоянии;
- уверение пациента в том, что причиной появления симптомов со стороны мочевыделительной системы не является злокачественная опухоль;
- создание плана периодического наблюдения.

Таблица 1. Самостоятельный контроль как часть ДН – уменьшение симптомов и прогрессирования (УД 1b)[7]

Исследование	Длительность, нед	ДН	Число больных	IPSS	Q <sub>max</sub> , мл/с	PVR, мл	УД
Brown et al. (2007) [7]	52	Стандартное	67	-1,3	–	–	1b
		Стандартное + самостоятельный контроль	73	-5,7 *†	–	–	

**Примечание.** \*Статистически значимо по сравнению со стандартным ДН ( $p < 0,05$ ); † – статистически значимо по сравнению с исходным уровнем ( $p < 0,05$ ); IPSS – международная система суммарной оценки симптомов при заболеваниях ПЖ; Q<sub>max</sub> – максимальная скорость потока мочи при свободной урофлоуметрии.

#### 2.4. Рекомендации относительно образа жизни

Точная роль рекомендаций относительно образа жизни в проведенных к настоящему времени исследованиях не установлена. Небольшие изменения образа жизни и поведения могут благоприятно воздействовать на улучшение симптомов и предотвращать ухудшение состояния, которое потребует лекарственного или хирургического лечения. Рекомендации относительно образа жизни можно разделить на обязательные и необязательные. Для мужчин показаны следующие мероприятия:

- снижение потребления жидкости в определенные моменты времени с целью уменьшения частоты мочеиспускания в наиболее неудобных условиях, например по ночам или в общественных местах. Рекомендованный объем потребления жидкости составляет 1,5 л/сут, уменьшать его не следует;
- отказ или ограничение употребления кофеина и алкоголя, которые могут оказывать диуретическое и раздражающее действие, что приводит к повышению объема мочи и увеличению частоты мочеиспусканий, позывов на мочеиспускание и выраженности ноктурии;
- использование методов релаксации и двукратного мочеиспускания;
- пережимание уретры во избежание отделения мочи по каплям после мочеиспускания;
- применение методов отвлечения, например, сжатие полового члена, дыхательные упражнения, сокращение мышц тазового дна и переключение внимания от мочевого пузыря и туалета, для того чтобы легче контролировать раздражающие симптомы;
- повторная тренировка мочевого пузыря – следует задержать мочеиспускание при ощущении позывов для увеличения емкости мочевого пузыря (примерно до 400 мл) и времени между мочеиспусканиями;
- пересмотр списка принимаемых пациентом препаратов и оптимизация времени их приема либо замена на аналогичные, но оказывающие меньшее влияние на мочевую систему препараты;
- обеспечение необходимой помощи при недостаточной сноровке, подвижности или нарушениях психики;
- лечение запоров.

#### 2.5. Практические вопросы

Компоненты системы самостоятельного контроля по отдельности не исследовали. Вышеописанные компоненты рекомендаций по изменению образа жизни разработаны согласно официальной консенсусной методологии [9]. В этой области необходимо провести дополнительные исследования.

#### 2.6. Рекомендации

Рекомендации	УД	СР
Для участия в испытании с ДН подходят мужчины со слабо выраженными симптомами	1b	A
При СНМП рекомендации по изменению образа жизни необходимо давать пациенту перед лечением либо в ходе его проведения	1b	A

*УД – уровень доказательности; СР – степень рекомендации.*

#### 2.7. Литература

1. Ball AJ, Feneley RC, Abrams PH. The natural history of untreated 'prostatism'. Br J Urol 1981 Dec;53(6):613–6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6172172>
2. Kirby RS. The natural history of benign prostatic hyperplasia: what have we learned in the last decade? Urology 2000 Nov;56(5 Suppl 1):3–6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11074195>
3. Isaacs JT. Importance of the natural history of benign prostatic hyperplasia in the evaluation of pharmacologic intervention. Prostate 1990;3(Suppl):1–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1689166>
4. Flanigan RC, Reda DJ, Wasson JH et al. 5-year outcome of surgical resection and watchful waiting for men with moderately symptomatic BPH: a department of Veterans Affairs cooperative study. J Urol 1998 Jul;160(1):12–6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9628595>
5. Wasson JH, Reda DJ, Bruskewitz RC et al. A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. The Veterans Affairs Cooperative Study Group on Transurethral Resection of the Prostate. New Engl J Med 1995 Jan;332(2):75–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7527493>

6. Netto NR, de Lima ML, Netto MR et al. Evaluation of patients with bladder outlet obstruction and mild international prostate symptom score followed up by watchful waiting. Urol 1999 Feb;53(2):314–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9933046>
7. Brown CT, Yap T, Cromwell DA et al. Self-management for men with lower urinary tract symptoms – a randomized controlled trial. BMJ 2007 Jan 6;334(7583):25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17118949>
8. Yap TL, Brown C, Cromwell DA et al. The impact of self-management of lower urinary tract symptoms on frequency-volume chart measures. BJU Int 2009 Oct;104(8):1104–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19485993>
9. Brown CT, van der Meulen J, Mundy AR et al. Defining the components of self-management programme in men with lower urinary tract symptoms: a consensus approach. Eur Urol 2004 Aug;46(2):254–63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15245822>

## 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

### 3.1. Антагонисты $\alpha$ -адренорецепторов ( $\alpha$ -блокаторы)

#### 3.1.1. Механизм действия

Ранее считалось, что  $\alpha$ -блокаторы подавляют действие эндогенно выделяемого норадреналина на гладкомышечные клетки ПЖ и тем самым снижают тонус ПЖ и обструкцию выходных отделов мочевого пузыря. Сокращение клеток ПЖ у человека в основном регулируется опосредуемым  $\alpha 1A$ -адренорецептором [1]. Однако показано, что  $\alpha$ -блокаторы оказывают слабое влияние на сопротивление выходных отделов мочевого пузыря, регулируемое уродинамически [2], а связанное с лечением улучшение течения СНМП с обструкцией коррелирует слабо [3]. В связи с этим было проведено активное обсуждение роли  $\alpha 1$ -адренорецепторов, расположенных вне ПЖ (например, в мочевом пузыре или в спинном мозге), и других подтипов  $\alpha$ -адренорецепторов ( $\alpha 1B$ - или  $\alpha 1D$ -адренорецепторов) в качестве медиаторов благоприятного действия  $\alpha$ -блокаторов. Воздействие  $\alpha$ -блокаторов на  $\alpha$ -адренорецепторы кровеносных сосудов, центральной нервной системы и гладкомышечных клеток, кроме находящихся в ПЖ, предположительно вызывает побочные эффекты; вероятно, в этом процессе участвуют все 3 подтипа рецепторов. Это предположение благоприятствует применению селективных антагонистов  $\alpha 1A$ -адренорецепторов, однако служит ли селективность  $\alpha 1A$  единственным и главным фактором, влияющим на хорошую переносимость, остается неясным.

#### 3.1.2. Доступные препараты

Сегодня при лечении ДГПЖ – СНМП вслед за ранее применявшимися феноксифензином и празозином в основном используют следующие 4  $\alpha$ -блокатора:

- алфузозина гидрохлорид (алфузозин);
- доксазозина мезилат (доксазозин);
- тамсулозина гидрохлорид (тамсулозин);
- теразозина гидрохлорид (теразозин).

Какое-то время в странах Европы алфузозин был доступен в аптеках в 3 лекарственных формах, доксазозин и тамсулозин – в 2, а теразозин – в 1 (табл. 2). Несмотря на то что эти препараты имеют разную фармакокинетику и профили переносимости, их общий клинический эффект невелик. В некоторых странах также доступны индорамин, нафтопидил и с недавнего времени – силлодозин. Клинических данных в отношении указанных препаратов немного, поэтому в рамках данных рекомендаций они не обсуждаются.

**Таблица 2. Основные фармакокинетические свойства и стандартные дозы  $\alpha$ -блокаторов, лицензированных в странах Европы для лечения симптомов ДГПЖ**

Препарат	$t_{max}$ , ч	$t_{1/2}$ , ч	Рекомендуемая суточная доза
Алфузозин IR	1,5	4–6	3 x 2,5 мг
Алфузозин SR	3	8	2 x 5 мг
Алфузозин XL	9	11	1 x 10 мг
Доксазозин IR	2–3	20	1 x 2–8 мг
Доксазозин GITS	8–12	20	1 x 4–8 мг
Тамсулозин MR	6	10–13	1 x 0,4 мг
Тамсулозин OCAS	4–6	14–15	1 x 0,4 мг
Теразозин	1–2	8–14	1 x 5–10 мг



**Примечание.**  $t_{max}$  – время достижения максимальной концентрации плазмы;  $t_{1/2}$  – период полувыведения; IR – немедленное высвобождение; SR – замедленное высвобождение; GITS – гастроинтестинальная терапевтическая система; MR – регулируемое высвобождение; OCAS – система контролируемой абсорбции при пероральном приеме.

### 3.1.3. Эффективность

Косвенные и ограниченные прямые сравнения продемонстрировали, что все  $\alpha$ -блокаторы имеют схожую эффективность при применении в соответствующих дозах [4]. В контролируемых исследованиях показано, что введение  $\alpha$ -блокаторов обычно сопровождается снижением показателя IPSS примерно на 35–40 % и повышением  $Q_{max}$  примерно на 20–25 % (табл. 3). Однако значительные улучшения также отмечены и в группах, получающих плацебо [4, 5]. В открытых исследованиях выявлено улучшение показателя IPSS до 50 % и повышение  $Q_{max}$  до 40 % [4, 6]. Несмотря на то что для полного развития этих улучшений требуется несколько недель, статистически значимая эффективность по отношению к плацебо была выявлена уже в первые часы или дни. Эффективность  $\alpha$ -блокаторов, выраженная в процентном улучшении IPPS, при легкой, среднетяжелой и тяжелой выраженности симптомов оказалась сходной [6]. Эффективность  $\alpha$ -блокаторов не зависела от размера ПЖ [7] и была одинаковой в различных возрастных группах [6]. Однако в длительных исследованиях выявлено, что  $\alpha$ -блокаторы не уменьшают размер ПЖ и не предотвращают риск развития острой задержки мочеиспускания [8], поэтому с течением времени некоторым пациентам придется проводить хирургическое лечение. Несмотря на это очевидно, что эффективность  $\alpha$ -блокаторов сохраняется в течение как минимум 4 лет.

**Таблица 3. Рандомизированные плацебоконтролируемые испытания  $\alpha$ -блокаторов при лечении СНИМ у мужчин (препараты в хронологическом порядке, отбор испытаний)**

Исследования	Длительность, нед	Препарат, суточная доза	Число больных	Изменение IPSS, %	Изменение $Q_{max}$ , мл/с	Изменение PVR, %	УД
Jardin et al. (1991) [14]	24	Плацебо Алфузозин 3 x 2,5 мг	267 251	-32 <sup>1</sup> -42 <sup>1,2</sup>	+1,3 <sup>1</sup> +1,4 <sup>1</sup>	-9 -39 <sup>1,2</sup>	1b
Buzelin et al. (1997) [15]	12	Плацебо Алфузозин 2 x 5 мг	196 194	-18 -31 <sup>1,2</sup>	+1,1 +2,4 <sup>1,2</sup>	0 -17 <sup>1,2</sup>	1b
Van Kerrebroeck et al. (2000) [16]	12	Плацебо Алфузозин 3 x 2,5 мг Алфузозин 1 x 10 мг	154 150 143	-27,7 -38,1 <sup>1,2</sup> -39,9 <sup>1,2</sup>	+1,4 +3,2 <sup>1,2</sup> +2,3 <sup>1,2</sup>	- - -	1b
MacDonald и Wilt (2005) [17]	4–26	Плацебо Алфузозин: все формы	1039 1928	-0,9 <sup>2</sup> (Boyarski †) -1,8 <sup>2</sup> (I-PSS) †	+1,2 <sup>2</sup>	-	1a
Kirby et al. (2001) [18]	13	Плацебо Доксасозин IR 1 x 1–8 мг Доксасозин 1 x 4–8 мг GITS	155 640 651	-34 <sup>1</sup> -45 <sup>1,2</sup> -45 <sup>1,2</sup>	+1,1 <sup>1</sup> +2,6 <sup>1,2</sup> +2,8 <sup>1,2</sup>	- - -	1b
McConnell et al. (2003) [8]	234	Плацебо Доксасозин 1 x 4–8 мг GITS	737 756	-29 -39 <sup>2</sup>	+1,4 +2,5 <sup>1,2</sup>	- -	1b
Chapple et al. (1996) [19]	12	Плацебо Тамсулозин MR 1 x 0,4 мг	185 364	-25,5 -35,1 <sup>1,2</sup>	+0,6 +1,6 <sup>1,2</sup>	-13,4 -22,4 <sup>1</sup>	1b
Lepor (1998) [20]	13	Плацебо Тамсулозин MR 1 x 0,4 мг Тамсулозин MR 1 x 0,8 мг	253 254 247	-28,1 -41,9 <sup>1,2</sup> -48,2 <sup>1,2</sup>	+0,5 +1,8 <sup>1,2</sup> +1,8 <sup>1,2</sup>	- - -	1b
Chapple et al. (2005) [21]	12	Плацебо Тамсулозин MR 1 x 0,4 мг Тамсулозин OCAS 1 x 0,4 мг Тамсулозин OCAS 1 x 0,8 мг	350 700 354 707	-32 -43,2 <sup>2</sup> -41,7 <sup>2</sup> -42,4 <sup>2</sup>	- - - -	- - - -	1b
Wilt et al. (2002) [22]	4–26	Плацебо Тамсулозин MR 1 x 0,4–0,8 мг	4122	-12 <sup>2</sup> (-1,1 Boyarski †) -11 <sup>2</sup> (-2,1 I-PSS †)	+1,1 <sup>2</sup>	-	1a
Brawer et al. (1993) [23]	24	Плацебо Теразозин 1 x 1–10 мг	72 69	-11 -42 <sup>1,2</sup>	+1,2 +2,6 <sup>1,2</sup>	- -	1b
Roehrborn et al. (1996) [24]	52	Плацебо Теразозин 1 x 1–10 мг	973 976	-18,4 -37,8 <sup>1,2</sup>	+0,8 <sup>1</sup> +2,2 <sup>1,2</sup>	- -	1b
Wilt et al. (2000) [25]	4–52	Плацебо Теразозин	5151	-37 <sup>2</sup> (-2,9 Boyarski †) -38 <sup>2</sup> (-3,9 I-PSS †)	+1,7 <sup>2</sup>	-	1a

<sup>1</sup>Статистически значимо по сравнению с исходным значением (индексировано, если оценивали), <sup>2</sup>статистически значимо по сравнению с плацебо, † – абсолютная величина.

### 3.1.4. Переносимость и безопасность

Несмотря на то что алфузозин, доксасозин и теразозин похожи с точки зрения молекулярной структуры и отсутствия избирательности связывания с  $\alpha$ -адренорецепторами, по профилю побочных эффектов алфузозин более сходен с тамсулозином, чем с доксасозином и теразозином. Механизмы, вызывающие такие различия

переносимости, изучены не полностью, но могут включать более активное распределение алфузозина и тамсулозина в тканях НМП. Профиль переносимости отдельных препаратов может также зависеть от других факторов, например от избирательности по подтипам рецепторов и фармакокинетических профилей определенных лекарственных форм.

Наиболее частые побочные эффекты от приема  $\alpha$ -блокаторов – астения, головокружение и (ортостатическая) гипотензия. Несмотря на то что снижение артериального давления может помочь пациентам с гипертензией, иногда при этом наблюдаются астения и головокружение. Вазодилатирующие факторы наиболее выражены при применении доксазозина и terazозина, но они встречаются гораздо реже при применении алфузозина и тамсулозина (вероятность возникновения неблагоприятных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы – 3,3; 3,7; 1,7 и 1,4 соответственно; последнее значение не достигает статистической значимости [5]). В частности, пациенты с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или сопутствующей терапией вазоактивными препаратами могут быть восприимчивы к вазодилатации, индуцированной  $\alpha$ -блокаторами [9]. Сюда включают гипотензивные препараты, например, антагонисты  $\alpha$ -адренорецепторов, диуретики, блокаторы кальциевых каналов  $\text{Ca}^{2+}$ , ингибиторы ангиотензин-конвертирующего энзима и антагонисты рецепторов ангиотензина, а также ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ), назначаемые при эректильной дисфункции или СНМП у мужчин [9].

Несмотря на длительное и широкое применение  $\alpha$ -блокаторов, только в последнее время в рамках хирургического лечения катаракты было обнаружено их неблагоприятное воздействие на глаза в виде так называемого синдрома интраоперационной вялости радужной оболочки (intra-operative floppy iris syndrome – IFIS) [10]. Описано, что развитие IFIS происходит под действием всех  $\alpha$ -блокаторов, однако большинство сообщений относится к тамсулозину. Не выявлено, связан ли тамсулозин с большим риском, чем другие  $\alpha$ -блокаторы. Также не ясен эффект его более широкого применения, поскольку соотношения доз, вызывающих побочные явления со стороны глаз и со стороны НМП, сходны со всеми остальными блокаторами [11]. В связи с этим представляется целесообразным не начинать лечение  $\alpha$ -блокаторами перед операцией по удалению катаракты, при этом текущее лечение  $\alpha$ -блокаторами должно быть приостановлено, хотя не выяснено, за какой период времени до хирургического вмешательства его следует прекратить. Необходимо отметить, что развитие IFIS осложняет операцию по удалению катаракты и требует большей технической оснащенности; тем не менее данных о повышении общего риска в отношении здоровья нет.

В связи с тем что СНМП часто сопровождается эректильной дисфункцией, лекарственная терапия ДГПЖ не должна дополнительно снижать сексуальную функцию. В систематическом обзоре сделан вывод, что  $\alpha$ -блокаторы не оказывают неблагоприятного влияния на либидо, в небольшой степени улучшают эректильную функцию, но иногда приводят к нарушению эякуляции [12]. Первоначально считалось, что при нарушении эякуляции имеет место ретроградная эякуляция, однако последние данные свидетельствуют о том, что нарушение эякуляции означает (относительную) анэякуляцию, причем фактором риска ее развития является, по-видимому, молодой возраст. Хотя нарушение эякуляции наблюдается чаще при терапии тамсулозином (по сравнению с другими  $\alpha$ -блокаторами), эта разница не достигла статистической значимости в прямых сравнительных испытаниях применения алфузозина и не связана с общим снижением сексуальной функции в целом [12]. Очевидный более высокий риск нарушения эякуляции вследствие приема тамсулозина вызывает предположение, что более селективный  $\alpha 1\text{A}$ -адреноблокатор, например, силодозин, приведет к еще большему риску появления нарушений [13]. Тем не менее все  $\alpha$ -блокаторы дозированы, для того чтобы эффективно блокировать  $\alpha 1\text{A}$ -адренорецепторы. Следовательно, механизм, лежащий в основе нарушения эякуляции, остается неизученным.

### 3.1.5. Практические вопросы

Альфа-блокаторы представляют 1-ю линию лекарственной терапии СНМП у мужчин. Все  $\alpha$ -блокаторы доступны в препаратах для приема 1 раз в сутки. Для минимизации неблагоприятных последствий рекомендуется титрование доз доксазозина и terazозина до начала лечения, однако при применении алфузозина и тамсулозина такой необходимости нет. В связи с быстрым началом действия  $\alpha$ -блокаторов их можно рассматривать для использования в интермиттирующем режиме у пациентов при меняющейся интенсивности симптомов, не нуждающихся в длительном лечении.

### 3.1.6. Рекомендации

Рекомендация	УД	СР
Альфа-блокаторы назначают мужчинам при СНМП умеренной и сильной выраженности	1a	A

УД – уровень доказательности; СР – степень рекомендации.

### 3.1.7. Литература

1. Michel MC, Vrydag W.  $\alpha 1$ -,  $\alpha 2$ - and  $\beta$ -adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate. Br J Pharmacol 2006 Feb;147:Suppl 2:88–119. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16465187>

2. Kortmann BBM, Floratos DL, Kiemeny LA et al. Urodynamic effects of alpha-adrenoceptor blockers: a review of clinical trials. *Urology* 2003 Jul;62(1):1–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12837408>
3. Barendrecht MM, Abrams P, Schumacher H et al. Do  $\alpha_1$ -adrenoceptor antagonists improve lower urinary tract symptoms by reducing bladder outlet resistance? *Neurourol Urodyn* 2008;27(3):226–30.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17638312>
4. Djavan B, Chapple C, Milani S et al. State of the art on the efficacy and tolerability of alpha1- adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2004 Dec;64(6):1081–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15596173>
5. Nickel JC, Sander S, Moon TD. A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of  $\alpha$ -adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Int J Clin Pract* 2008 Oct;62(10):1547–59.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18822025>
6. Michel MC, Mehlburger L, Bressel HU et al. Comparison of tamsulosin efficacy in subgroups of patients with lower urinary tract symptoms. *Prostate Cancer Prost Dis* 1998 Dec;1(6):332–5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12496876>
7. Roehrborn CG. Three months' treatment with the  $\alpha_1$ -blocker alfuzosin does not affect total or transition zone volume of the prostate. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006;9(2):121–5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16304557>
8. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista O et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003 Dec;349(25):2387–98.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14681504>
9. Barendrecht MM, Koopmans RP, de la Rosette JJ et al. Treatment for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: the cardiovascular system. *BJU Int* 2005 Jun; 95(Suppl 4):19–28.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15871732>
10. Chang DF, Campbell JR. Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. *J Cataract Refract Surg* 2005 Apr;31(4):664–73.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15899440>
11. Michel MC, Okutsu H, Noguchi Y et al. In vivo studies on the effects of  $\alpha_1$ -adrenoceptor antagonists on pupil diameter and urethral tone in rabbits. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2006 Feb;372(5):346–53.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16489448>
12. van Dijk MM, de la Rosette JJ, Michel MC. Effects of  $\alpha_1$ -adrenoceptor antagonists on male sexual function. *Drugs* 2006;66(3):287–301.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16526818>
13. Kawabe K, Yoshida M, Homma Y; Silodosin Clinical Study Group. Silodosin, a new  $\alpha_1A$ -adrenoceptorselective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: a results of a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study in Japanese men. *BJU Int* 2006 Nov;98(5):1019–24.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945121>
14. Jardin A, Bensadoun H, Delauche-Cavallier MC et al. Alfuzosin for treatment of benign prostatic hypertrophy. The BPH-ALF Group. *Lancet* 1991 Jun;337(8755):1457–61.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1710750>
15. Buzelin JM, Roth S, Geffriaud-Ricouard C et al. Efficacy and safety of sustained-release alfuzosin 5 mg in patients with benign prostatic hyperplasia. ALGEBI Study Group. *Eur Urol* 1997;31(2):190–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9076465>
16. van Kerrebroeck P, Jardin A, Laval KU et al. Efficacy and safety of a new prolonged release formulation of alfuzosin 10 mg once daily versus afluzosin 2.5 mg thrice daily and placebo in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. ALFORTI Study Group. *Eur Urol* 2000 Mar;37(3):306–13.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10720857>
17. MacDonald R, Wilt TJ. Alfuzosin for treatment of lower urinary tract symptoms compatible with benign prostatic hyperplasia: a systematic review of efficacy and adverse effects. *Urology* 2005 Oct;66(4):780–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16230138>
18. Kirby RS, Andersen M, Gratzke P et al. A combined analysis of double-blind trials of the efficacy and tolerability of doxazosin-gastrointestinal therapeutic system, doxazosin standard and placebo in patients with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2001 Feb;87(3):192–200.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11167641>
19. Chapple CR, Wyndaele JJ, Nordling J et al. Tamsulosin, the first prostate-selective alpha 1A-adrenoceptor antagonist. A meta-analysis of two randomized, placebo-controlled, multicentre studies in patients

- with benign prostatic obstruction (symptomatic BPH). European Tamsulosin Study Group. *Eur Urol* 1996;29(2):155–67.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8647141>
20. Lepor H. Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. Tamsulosin Investigator Group. *Urology* 1998 Jun;51(6):892–900.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9609623>
21. Chapple CR, Al-Shukri SH, Gattegno B et al. Tamsulosin oral controlled absorption system (OCAS) in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): Efficacy and tolerability in a placebo and active comparator controlled phase 3a study. *Eur Urol Suppl* 2005;4:33–44.
22. Wilt TJ, Mac Donold R, Rutks I. Tamsulosin for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD002081.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12535426>
23. Brawer MK, Adams G, Epstein H. Terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Terazosin Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *Arch Fam Med* 1993 Sep;2(9):929–35.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7509243>
24. Roehrborn CG, Oesterling JE, Auerbach S et al. The Hytrin Community Assessment Trial study: a one-year study of terazosin versus placebo in the treatment of men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. HYCAT Investigator Group. *Urology* 1996 Feb;47(2):159–68.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8607227>
25. Wilt TJ, Howe RW, Rutks I et al. Terazosin for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD003851.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12519611>

### 3.2. Ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы

#### 3.2.1. Механизм действия

Влияние андрогенов на ПЖ опосредовано дигидротестостероном (ДГТ), который образуется в основном в стромальных клетках ПЖ из тестостерона под действием фермента 5 $\alpha$ -редуктазы, превращающего стероиды в связанный с ядром фермент [1]. Этот фермент существует в виде 2 изоформ:

- 5 $\alpha$ -редуктаза 1-го типа, экспрессируемая в небольших количествах и малоактивная в ПЖ, но обеспечивающая основную часть активности фермента в других тканях, например в коже и печени;
- 5 $\alpha$ -редуктаза 2-го типа, экспрессируемая и действующая главным образом в ПЖ.

Финастерид подавляет только 5 $\alpha$ -редуктазу 2-го типа, тогда как дутастерид подавляет 5 $\alpha$ -редуктазу 1-го и 2-го типов со сходной эффективностью (двойной ингибитор 5 $\alpha$ -редуктазы). Тем не менее клиническая роль двойного ингибитора остается неизученной. Ингибитор 5 $\alpha$ -редуктазы, действующий путем индуцирования апоптоза эпителиальных клеток ПЖ [2], способствует уменьшению размера ПЖ на 15–25 % и циркуляции уровня простатического специфического антигена (ПСА) до 50 % спустя 6–12 мес после лечения [3]. Средний объем уменьшения ПЖ может быть более выражен после длительного лечения.

#### 3.2.2. Доступные препараты

Для клинического применения доступны 2 ингибитора 5 $\alpha$ -редуктазы – дутастерид и финастерид (табл. 4). Период полувыведения дольше при использовании дутастерида (3–5 нед). Оба ингибитора 5 $\alpha$ -редуктазы метаболизируются в печени и выводятся с калом. Продолжительное лечение финастеридом уменьшает концентрацию ДГТ в сыворотке примерно на 70 %, а дутастеридом – на 90 %. Однако концентрация ДГТ в ПЖ снижается до сходного уровня (85–90 %) обоими ингибиторами 5 $\alpha$ -редуктазы.

**Таблица 4. Ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы, лицензированные в странах Европы для лечения доброкачественного увеличения ПЖ на фоне ДГПЖ – основные фармакокинетические свойства и стандартные дозы**

Препарат	$t_{\max}$ , ч	$t_{1/2}$ , ч	Рекомендуемая суточная доза
Дутастерид	1–3	3–5 нед	1 x 0,5 мг
Финастерид	2	6–8 ч	1 x 5 мг

#### 3.2.3. Эффективность

Клиническую эффективность по сравнению с плацебо отмечают после лечения длительностью минимум 6–12 мес. После 2–4 лет лечения ингибиторами 5 $\alpha$ -редуктазы при СНМП, вызванных увеличением ПЖ, выраженная симптоматика (по IPSS) уменьшается примерно на 15–30 %, объем ПЖ снижается примерно на 18–28 %,  $Q_{\max}$  повышается примерно на 1,5–2,0 мл/с [4–13].

Уменьшение выраженности симптомов под действием финастерида зависит от исходного размера ПЖ и может оказаться не более эффективным, чем действие плацебо, если размер ПЖ < 40 мл [14]. Однако выявлено, что дутастерид снижает IPSS, объем ПЖ, а также риск развития острой задержки мочеиспускания. Также он увеличивает  $Q_{\max}$  даже при исходных объемах ПЖ 30–40 мл [15, 16]. При непрямом сопоставлении данных отдельных исследований и одного неопубликованного прямого сопоставительного исследования установлено, что при лечении СНМП дутастерид и финастерид эффективны в равной степени [3]. Сравнительные исследования  $\alpha$ -блокаторов показали, что применение ингибиторов 5 $\alpha$ -редуктазы уменьшает симптомы медленнее, а в случае использования финастерида – менее эффективно [5, 10, 17, 18]. Долгосрочное испытание дутастерида у мужчин с клинически проявленными симптомами и объемом ПЖ > 30 мл (средняя величина объема ПЖ в исследовании CombAT составила приблизительно 55 мл) продемонстрировало, что ингибитор 5 $\alpha$ -редуктазы уменьшает СНМП у этих пациентов по крайней мере настолько же или более эффективно, чем тамсулозин [11, 12]. Отмечено, что чем больше изначальный объем ПЖ (уровень концентрации ПСА в сыворотке крови), тем быстрее достигается эффект от приема дутастерида в отношении симптомов [19]; снижение IPSS было значительно более выражено при объеме ПЖ от 58 мл (ПСА > 4,4) на 15-м месяце лечения или позднее по сравнению с данным показателем у мужчин с меньшим исходным объемом ПЖ.

Ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы (но не  $\alpha$ -блокаторы) уменьшают долговременный (более 1 года) риск возникновения острой задержки мочеиспускания или необходимости хирургического вмешательства [8, 10, 19, 20]. Ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы предотвращают прогрессирование заболевания и при объеме ПЖ < 40 мл [12, 13, 20]. Точный механизм действия ингибиторов 5 $\alpha$ -редуктазы в отношении снижения прогрессирования заболевания остается неизученным, однако наиболее вероятно, что он способствует уменьшению инфравезикальной обструкции. В открытых исследованиях продемонстрировано относительное снижение параметров мочеиспускания после повторного компьютерного уродинамического обследования мужчин, проходивших лечение финастеридом на протяжении не менее 3 лет [21, 22].

**Таблица 5. Рандомизированные исследования по применению ингибиторов 5 $\alpha$ -редуктазы у мужчин с СНМП и доброкачественным увеличением ПЖ на фоне ДГПЖ (УД 1б)**

Исследования	Длительность, нед	Препарат, суточная доза	Число больных	Изменение IPSS, %	Изменение $Q_{\max}$ , мл/с	Изменение объема ПЖ, %
Lepor et al. (1996) [4]	52	Плацебо Финастерид 1 x 5 мг	305 310	-16,5 <sup>1</sup> -19,8 <sup>1</sup>	+1,4 +1,6	+1,3 -16,9 <sup>2</sup>
Kirby et al. (2003) [5]	52	Плацебо Финастерид 1 x 5 мг	253 239	-33,1 -38,6	+1,4 +1,8	- -
Andersen et al. (1995) [6]	104	Плацебо Финастерид 1 x 5 мг	346 348	+1,5 -14,9 <sup>1,2</sup>	-0,3 +1,5 <sup>1,2</sup>	+11,5 <sup>1</sup>
Nickel et al. (1996) [7]	104	Плацебо Финастерид 1 x 5 мг	226 246	-4,2 -13,3 <sup>1,2</sup>	+0,3 +1,4 <sup>1,2</sup>	+8,4 <sup>1</sup> -21 <sup>1,2</sup>
McConnell et al. (1998) [8]	208	Плацебо Финастерид 1 x 5 мг	1503 1513	-8,7 -22 <sup>1,2</sup>	+0,2 +1,9 <sup>1,2</sup>	+14 <sup>1</sup> -18 <sup>1,2</sup>
Marberger et al. (1998) [9]	104	Плацебо Финастерид 1 x 5 мг	1452 1450	-9,8 † -21,4 † <sup>2</sup>	0,8 +1,4 <sup>2</sup>	+9 -15 <sup>2</sup>
McConnell et al. (2003) [10]	234	Плацебо Финастерид 1 x 5 мг	737 768	-23,8 -28,4 <sup>1,2</sup>	+1,4 <sup>1</sup> +2,2 <sup>1,2</sup>	+24 <sup>1</sup> -19 <sup>1,2</sup>
Roehrborn et al. (2002) [11]	104	Плацебо Дутастерид 1 x 0,5 мг	2158 2167	-13,5 <sup>1</sup> -26,5 <sup>1,2</sup>	+0,6 <sup>1</sup> +2,2 <sup>1,2</sup>	+1,5 <sup>1</sup> -25,7 <sup>1,2</sup>
Roehrborn et al. (2008) [12]	104	Тамсулозин 1 x 0,4 мг Дутастерид 1 x 0,5 мг	1611 1623	-27,4 <sup>1</sup> -30,5 <sup>1</sup>	+0,9 +1,9	0 -28 <sup>2</sup>
Roehrborn et al. (2010) [13]	208	Тамсулозин 1 x 0,4 мг Дутастерид 1 x 0,5 мг	1611 1623	-23,2 <sup>1</sup> -32,3 <sup>1</sup>	+0,7 +2	+4,6 -28 <sup>2</sup>

† – шкала Боярского; <sup>1</sup>статистически значимо по сравнению с исходным значением (индексировано, если оценивали); <sup>2</sup>статистически значимо по сравнению с плацебо/активным контролем.

### 3.2.4. Переносимость и безопасность

Наиболее выраженные неблагоприятные эффекты ингибиторов 5 $\alpha$ -редуктазы связаны с сексуальной функцией и включают снижение либидо, эректильную дисфункцию и, реже, нарушение эякуляции, например ретроградную эякуляцию, отсутствие эякуляции или уменьшение объема выброса семени [3, 10, 13]. Частота развития сексуальной дисфункции и других неблагоприятных явлений оставалась низкой и даже уменьшалась по мере продолжения испытания. Гинекомастия (увеличение грудных желез у мужчин с чувствительностью груди и сосков) возникает примерно у 1–2 % пациентов.

### 3.2.5. Практические вопросы

Ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы следует назначать только мужчинам с СНПМ и увеличенной ПЖ. Из-за медленного начала действия они подходят только для длительного лечения (в течение многих лет). Их действие на концентрацию ПСА в сыворотке крови необходимо учесть при скрининге рака ПЖ. Важно, что ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы (финастерид) могут уменьшить потерю крови во время выполнения ТУР ПЖ, вероятно, благодаря их влиянию на васкуляризацию ПЖ [23].

### 3.2.6. Рекомендации

Рекомендация	УД	СР
Ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы необходимо назначать мужчинам с умеренным или сильно выраженными СНПМ и увеличенной ПЖ. Ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы могут предотвратить прогрессирование заболевания в отношении задержки мочеиспускания и необходимости хирургического лечения	1b	A

УД — уровень доказательности; СР — степень рекомендации.

### 3.2.7. Литература

1. Andriole G, Bruchovsky N, Chung LW et al. Dihydrotestosterone and the prostate: the scientific rationale for 5 $\alpha$ -reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. J Urol 2004 Oct;172(4 Pt 1):1399–403.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371854>
2. Rittmaster RS, Norman RW, Thomas LN et al. Evidence for atrophy and apoptosis in the prostates of men given finasteride. J Clin Endocrinol Metab 1996 Feb;81(2):814–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8636309>
3. Naslund MJ, Miner M. A review of the clinical efficacy and safety of 5 $\alpha$ -reductase inhibitors for the enlarged prostate. Clin Ther 2007 Jan;29(1):17–25.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17379044>
4. Lepor H, Williford WO, Barry MJ et al. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 1996 Aug;335(8):533–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8684407>
5. Kirby R, Roehrborn CG, Boyle P et al; Prospective European Doxazosin and Combination Therapy Study Investigators. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. Urology 2003 Jan;61(1):119–26.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12559281>
6. Andersen JT, Ekman P, Wolf H et al. Can finasteride reverse the progress of benign prostatic hyperplasia? A two-year placebo-controlled study. The Scandinavian BPH Study Group. Urology 1995 Nov;46(5):631–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7495111>
7. Nickel JC, Fradet Y, Boake RC et al. Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: results of a 2-year randomized controlled trial (the PROSPECT study). PROscar Safety Plus Efficacy Canadian Two year Study. CMAJ 1996 Nov;155(9):1251–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911291>
8. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 1998 Feb;338(9):557–63.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9475762>
9. Marberger MJ, on behalf of the PROWESS Study Group. Long-term effects of finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Urology 1998 May;51(5):677–86.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9610579>
10. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista O et al; Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 2003 Dec;349(25):2387–98.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14681504>
11. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC et al; ARIA3001 ARIA3002 and ARIA3003 Study Investigators. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. Urology 2002 Sep;60(3):434–41.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12350480>
12. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J et al; CombAT Study Group. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia

- and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol* 2008 Feb;179(2):616–21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18082216>
13. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al; CombAT Study Group. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol* 2010 Jan;57(1):123–31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19825505>
  14. Boyle P, Gould AL, Roehrborn CG. Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials. *Urology* 1996 Sep;48(3):398–405. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8804493>
  15. Roehrborn CG, Lukkarinen O, Mark S et al. Long-term sustained improvement in symptoms of benign prostatic hyperplasia with the dual 5-alpha-reductase inhibitor dutasteride: results of 4-year studies. *BJU Int* 2005 Sep;96(4):572–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16104912>
  16. Gittelman M, Ramsdell J, Young J et al. Dutasteride improves objective and subjective disease measures in men with benign prostatic hyperplasia and modest or severe prostate enlargement. *J Urol* 2006 Sep;176(3):1045–50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16890688>
  17. Lepor H, Williford WO, Barry MJ et al. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1996 Aug;335(8):533–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8684407>
  18. Debruyne FM, Jardin A, Colloï D et al; on behalf of the European ALFIN Study Group. Sustained release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1998 Sep;34(3):169–75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9732187>
  19. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J et al; CombAT Study Group. The influence of baseline parameters on changes in International Prostate Symptom Score with dutasteride, tamsulosin, and combination therapy among men with symptomatic benign prostatic hyperplasia and enlarged prostate: 2-year data from the CombAT Study. *Eur Urol* 2009 Feb;55(2):461–71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19013011>
  20. Roehrborn CG. BPH progression: concept and key learning from MTOPS, ALTESS, COMBAT, and ALF-ONE. *BJU Int* 2008 Mar;101(Suppl 3):17–21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18307681>
  21. Kirby RS, Vale J, Bryan J et al. Long-term urodynamic effects of finasteride in benign prostatic hyperplasia: a pilot study. *Eur Urol* 1993;24(1):20–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7689971>
  22. Tammela TLJ, Kontturi MJ. Long-term effects of finasteride on invasive urodynamics and symptoms in the treatment of patients with bladder outflow obstruction due to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1995 Oct;154(4):1466–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7544845>
  23. Donohue JF, Sharma H, Abraham R et al. Transurethral prostate resection and bleeding: a randomized, placebo controlled trial of the role of finasteride for decreasing operative blood loss. *J Urol* 2002 Nov;168(5):2024–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12394700>

### **3.3. Антагонисты мускариновых рецепторов**

#### **3.3.1. Механизм действия**

Основной нейротрансмиттер в мочевом пузыре – ацетилхолин, обладающий способностью стимулировать мускариновые рецепторы (M-холинорецепторы) на поверхности гладкомышечных клеток детрузора. Однако мускариновые рецепторы плотно экспрессируются не только на гладкомышечных клетках, но и на клетках других типов, например, на эпителиальных клетках слонных желез, уротелиальных клетках мочевого пузыря, нервных клетках периферической и центральной нервной системы. У человека различают 5 подтипов мускариновых рецепторов (M1–M5), из которых подтипы M2 и M3 представлены в основном в детрузоре. Несмотря на то что приблизительно 80 % мускариновых рецепторов относят к подтипу M2, а 20 % – к подтипу M3, очевидно, что у здорового человека в сокращении мочевого пузыря участвуют только рецепторы типа M3 [1, 2]. Роль рецепторов типа M2 остается неизученной. Тем не менее при обследовании мужчин с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря и в опытах на животных с нейрогенным мочевым пузырем или обструкцией выходного отверстия мочевого пузыря выявлено, что рецепторы M2 участвуют и в сокращении гладкой мускулатуры [3].

Детрузор иннервируют парасимпатические нервы, происходящие из боковых столбов крестцового отдела спинного мозга на уровне SII–SIV, функцию этих столбов регулируют супраспинальные центры мочеиспускания. Крестцовый центр мочеиспускания связан с мочевым пузырем тазовыми нервами, выделяющими

ацетилхолин после деполяризации. Ацетилхолин стимулирует постсинаптические мускариновые рецепторы, что приводит к регулируемому G-белком выделению кальция в саркоплазматической сети, открытию кальциевых каналов на клеточной мембране, и в итоге – к сокращению гладких мышц. Благодаря подавлению мускариновых рецепторов антагонистами мускариновых рецепторов снижается их стимуляция и поэтому уменьшается сокращение клеток мочевого пузыря. Антимускариновые эффекты может индуцировать или регулировать уретерий мочевого пузыря и/или центральная нервная система [4, 5].

### 3.3.2. Доступные препараты

Существуют следующие антагонисты мускариновых рецепторов, лицензированные для лечения ГАМП/нарушения накопительной функции мочевого пузыря как у мужчин, так и у женщин (табл. 6):

- дарифенацина гидробромид (дарифенацин);
- фезотеродина фумарат (фезотеродин);
- оксибутинина хлорид (оксибутинин);
- пропиверина хлорид (пропиверин);
- солифенацина сукцинат (солифенацин);
- толтеродин тартрат (толтеродин);
- тропсия хлорид.

Этот класс препаратов до сих пор официально не разрешен для лечения ДППЖ/обструкции выходного отверстия мочевого пузыря у мужчин из-за возможности неполного опорожнения мочевого пузыря или развития задержки мочи.

**Таблица 6. Антимускариновые препараты, лицензированные в странах Европы для лечения ГАМП и симптомов нарушения накопительной функции мочевого пузыря – основные фармакокинетические свойства и стандартные дозы**

Препарат	$t_{max}$ , ч	$t_{1/2}$ , ч	Рекомендуемая суточная доза
Дарифенацин	7	13–19	1 x 7,5–15 мг
Фезотеродин	5	7	1 x 4–8 мг
Оксибутинин IR	0,5–1	2–4	3–4 x 2,5–5 мг
Оксибутинин ER	5	16	2–3 x 5 мг
Пропиверин	2,5	13–20	2–3 x 15 мг
Пропиверин ER	7	20	1 x 30 мг
Солифенацин	4–6	45–68	1 x 5–10 мг
Толтеродин IR	1–3	2–10	2 x 1–2 мг
Толтеродин ER	4	6–10	1 x 4 мг
Тропсия хлорид	4–6	5–15	3 x 10–15 мг 2 x 10–20 мг

### 3.3.3. Эффективность

Применение антагонистов мускариновых рецепторов ранее в основном изучали у женщин, поскольку считали, что СНМП у них вызваны поражениями мочевого пузыря, и, следовательно, их следует лечить препаратами, оказывающими специфичное воздействие на мочевой пузырь. И напротив, считалось, что СНМП у мужчин вызваны поражениями ПЖ, поэтому лечить их предлагалось простатспецифичными препаратами. Однако научных данных в пользу такого предположения нет [6]. При дополнительном анализе данных открытых исследований, выполненных у 2250 мужчин и женщин, страдавших клиническими симптомами ГАМП и получавших лечение толтеродином, выявлено, что значимое влияние на развитие императивных позывов, частоту мочеиспускания или позывов с мочеиспусканием оказывает возраст, а не пол пациента [7].

Эффективность использования антихолинергического препарата толтеродин, а затем фезотеродина в качестве монотерапии оценивали у взрослых мужчин, страдавших клинически проявленными нарушениями задержки мочи в мочевом пузыре (симптомы ГАМП) при отсутствии обструкции выходных отделов мочевого пузыря (табл. 7). Максимальная длительность испытания составила 25 нед, однако большинство испытаний продолжалось 12 нед. В открытом исследовании с применением толтеродин ежедневная частота мочеиспускания, ноктурия, urgentное недержание и показатели IPSS после 12–25 нед терапии были значительно снижены по сравнению с исходными показателями [8, 9]. В открытом исследовании при неэффективности  $\alpha$ -блокаторов каждый ответ в вопроснике IPSS указывал на улучшение результатов во время лечения толтеродином независимо от симптомов нарушения мочеиспускания [8]. Рандомизированные



плацебоконтролируемые исследования продемонстрировали, что толтеродин значительно эффективнее снижает частоту императивного НМ и дневную либо суточную частоту мочеиспускания по сравнению с плацебо. Также отмечено, что толтеродин способствует уменьшению частоты позывов с мочеиспусканием [10–12]. Несмотря на снижение у большинства пациентов частоты развития ноктурии, императивных позывов или IPSS, в большинстве случаев эти параметры не достигали статистической значимости почти во всех испытаниях. Тем не менее если исходом лечения было изменение концентрации ПСА (объема ПЖ), толтеродин значительно снижал дневную и суточную частоту мочеиспускания, а также уменьшал симптомы нарушения накопительной функции по IPSS у мужчин с уровнем концентрации ПСА в крови < 1,3 нг/мл. Этого не было отмечено у мужчин с концентрацией ПСА ≥ 1,3 нг/мл, что свидетельствует о том, что для пациентов с меньшим объемом ПЖ лечение антимускариновыми препаратами может оказаться более эффективным [13].

**Таблица 7. Исследование применения антимускариновых препаратов у пожилых мужчин с СНМП, главным образом со стороны мочевого пузыря (в хронологическом порядке)**

Исследование	Длительность, нед	Препарат, суточная доза	Число больных	Частота мочеиспускания, %	Ноктурия, %	Императивное недержание, %	IPSS, %	УД
Kaplan et al. (2005) [8]	25	Толтеродин 1 x 4 мг/сут (при неэффективности α-блокаторов)	43	-35,7 <sup>1</sup>	-29,3 <sup>1</sup>	-	35,3 <sup>1</sup>	2b
Roehrborn et al. (2006) [16]	12	Плацебо Толтеродин 1 x 4 мг/сут	86 77	-4 -12	- -	-40 -71 <sup>2</sup>	- -	1b
Kaplan et al. (2006) [11]	12	Плацебо Толтеродин 1 x 4 мг/сут	374 371	-7,9 -10,8 <sup>2</sup>	-17,6 -18,8	-	-	1b
Kaplan et al. (2006) [17]	12	Плацебо Толтеродин 1 x 4 мг/сут	215 210	-13,5 -16,5	-23,9 -20,1	-13 -85 <sup>2</sup>	-44,9 -54	1b
Dmochowski et al. (2007) [12]	12	Плацебо Толтеродин 1 x 4 мг/сут	374 371	-5,6 -8,7 <sup>2</sup>	-17,6 -18,8	- -	- -	1b
Höfner et al. (2007) [9]	12	Толтеродин 1 x 4 мг/сут	741	-20 <sup>1</sup>	-42,9 <sup>1</sup>	-100 <sup>1</sup>	-37,9 <sup>1</sup>	2b
Herschorn et al. (2009) [14]	12	Плацебо Фезотеродин 1 x 4 мг/сут Фезотеродин 1 x 8 мг/сут	124 111 109	-10,2 -13,2 <sup>2</sup> -15,6 <sup>2</sup>	- - -	-59,3 -84,5 <sup>2</sup> -100 <sup>2,3</sup>	- - -	1b

<sup>1</sup>Статистически значимо по сравнению с исходным значением ( $p < 0,01$ ; индексировано, если оценивали);

<sup>2</sup>статистически значимо по сравнению с плацебо ( $p < 0,05$ ); <sup>3</sup>статистически значимо по сравнению с фезотеродином в дозе 4 мг ( $p < 0,05$ ).

### 3.3.4. Переносимость и безопасность

Антагонисты мускариновых рецепторов обычно переносятся хорошо, при этом отказ от участия в исследовании составляет приблизительно 3–10 %, что незначительно отличалось от плацебо в большинстве испытаний. По сравнению с плацебо неблагоприятные побочные эффекты от лекарственных препаратов возникают чаще: сухость во рту (до 16 % случаев), запор (до 4 %), проблемы при мочеиспускании (до 2 %), ринофарингит (до 3 %), головокружение (до 5 %).

Увеличение PVR у мужчин при отсутствии обструкции выходного отверстия мочевого пузыря минимально и не имеет значительной разницы при сравнении с плацебо (0–5 мл по сравнению с -3,6–0 мл). Тем не менее при использовании фезотеродина в дозе 8 г отмечался более высокий PVR (+20,2 мл) по сравнению с таковым при приеме плацебо (-0,6 мл) или фезотеродина в дозе 4 г (+9,6 мл) [14]. Частота задержки мочеиспускания у мужчин при отсутствии обструкции выходного отверстия мочевого пузыря была сопоставимой с таковой в группе плацебо в испытаниях с применением толтеродина (0–1,3 % по сравнению с 0–1,4 %). У 5,3 % пациентов, получавших лечение фезотеродином в дозе 8 мг, возникли симптомы, предполагающие задержку мочеиспускания, частота встречаемости которых была выше по сравнению с таковой в группах плацебо или фезотеродина в дозе 4 мг (по 0,8 % в каждой группе); у мужчин в возрасте > 66 лет эти симптомы развились в течение первых 2 нед лечения.

Антимускариновые препараты не рекомендуются мужчинам с обструкцией выходного отверстия мочевого пузыря из-за потенциальной способности к ослаблению мочевого пузыря, что может привести к повышению PVR или задержке мочи. Плацебоконтролируемое исследование по изучению безопасности применения препаратов у мужчин со слабо выраженной или умеренной обструкцией выходного отдела мочевого пузыря (средний индекс обструкции мочевого пузыря – BOOI в группах плацебо и толтеродина составил 43 и 49 см H<sub>2</sub>O соответственно), длившееся 12 нед, продемонстрировало, что прием толтеродина сопровождался

ся значительным повышением PVR (49 мл по сравнению с 16 мл), однако не был ассоциирован с увеличением числа случаев острой задержки мочи (3 % в обеих группах испытания) [15]. Уродинамические эффекты толтеролина включают значительное увеличение максимальной емкости мочевого пузыря до первого сокращения детрузора, повышение максимальной цистометрической емкости мочевого пузыря и снижение показателя сокращаемости мочевого пузыря (bladder contractility index). Максимальная скорость потока мочи не изменилась как в группе терапии толтеролином, так и в группе плацебо. Это единичное испытание показало, что непродолжительное лечение антимускариновыми препаратами при обструкции выходного отверстия мочевого пузыря у мужчин безопасно.

### 3.3.5. Практические вопросы

Несмотря на то что исследования среди пожилых мужчин с СНМП и клинически проявленной ГАМП проводили только с использованием толтеролина или фезотеродина, представляется вероятным, что сходные эффективность и профиль нежелательных явлений будут свойственны также и другим антимускариновым препаратам. Длительных исследований эффективности антагонистов мускариновых рецепторов у мужчин, страдающих СНМП, до настоящего времени не проведено, поэтому такие препараты следует назначать с осторожностью, и при этом рекомендуется регулярно оценивать IPSS и PVR.

### 3.3.6. Рекомендации

Рекомендации	УД	СР
Антагонисты мускариновых рецепторов могут быть назначены для лечения мужчинам с СНМП средней или сильной степени выраженности, у которых преобладают симптомы нарушения накопительной функции	1b	B
При лечении мужчин с обструкцией выходного отверстия мочевого пузыря рекомендуется соблюдать меры предосторожности	4	C

УД — уровень доказательности; СР — степень рекомендации.

### 3.3.7. Литература

1. Chess-Williams R, Chapple CR, Yamanishi T et al. The minor population of M3-receptors mediate contraction of human detrusor muscle in vitro. *J Auton Pharmacol* 2001;21(5-6):243–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12123469>
2. Matsui M, Motomura D, Karasawa H et al. Multiple functional defects in peripheral autonomic organs in mice lacking muscarinic acetylcholine receptor gene for the M3 subtype. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 Aug;97(17):9579–84.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10944224>
3. Braverman AS, Doumanian LR, Ruggieri MR Sr. M2 and M3 muscarinic receptor activation of urinary bladder contractile signal transduction. II. Denervated rat bladder. *J Pharmacol Exp Ther* 2006 Feb;316(2):875–80.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16243962>
4. Wuest M, Kaden S, Hakenberg OW et al. Effect of rilmakalim on detrusor contraction in the presence and absence of urothelium. *Naunyn-Schiedeberg's Arch Pharmacol* 2005 Nov;372(3):203–12.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16283254>
5. Kono M, Nakamura Y, Ishiura Y et al. Central muscarinic receptor subtypes regulating voiding in rats. *J Urol* 2006 Jan;175(1):353–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16406941>
6. Chapple CR, Roehrborn CG. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. *Eur Urol* 2006 Apr;49(4):651–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16530611>
7. Michel MC, Schneider T, Krege S et al. Does gender or age affect the efficacy and safety of tolterodine? *J Urol* 2002 Sep;168(3):1027–31.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12187215>
8. Kaplan SA, Walmsley K, Te AE. Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005 Dec;174(6):2273–5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16280803>
9. Hofner K, Burkart M, Jacob G et al. Safety and efficacy of tolterodine extended release in men with overactive bladder symptoms and presumed non-obstructive benign prostatic hyperplasia. *World J Urol* 2007 Dec;25(6):627–33.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906864>
10. Kaplan SA, Roehrborn CG, Chancellor M et al. Extended-release tolterodine with or without tamsulosin in men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: effects on urinary

- symptoms assessed by the International Prostate Symptom Score. BJU Int 2008 Nov;102(9):1133–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18510659>
11. Kaplan SA, Roehrborn CG, Dmochowski R et al. Tolterodine extended release improves overactive bladder symptoms in men with overactive bladder and nocturia. Urology 2006 Aug;68(2):328–32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16904446>
  12. Dmochowski R, Abrams P, Marschall-Kehrel D et al. Efficacy and tolerability of tolterodine extended release in male and female patients with overactive bladder. Eur Urol 2007 Apr; 51(4):1054–64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17097217>
  13. Roehrborn CG, Kaplan SA, Kraus SR et al. Effects of serum PSA on efficacy of tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with LUTS, including OAB. Urology 2008 Nov;72(5):1061–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18817961>
  14. Herschorn S, Jones JS, Oelke M et al. Efficacy and tolerability of fesoterodine in men with overactive bladder: a pooled analysis of 2 phase III studies. Urology 2010 May;75(5):1149–55. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19914702>
  15. Abrams P, Kaplan S, De Koning Gans HJ et al. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. J Urol 2006 Mar;175(5):999–1004. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469601>
  16. Roehrborn CG, Abrams P, Rovner ES et al. Efficacy and tolerability of tolterodine extended-release in men with overactive bladder and urgency incontinence. BJU Int 2006 May;97(5):1003–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16643482>
  17. Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES et al. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder. JAMA 2006 Nov;296(19):2319–28. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105794>

### 3.4. Растительные препараты – фитотерапия

#### 3.4.1. Механизм действия

Фитотерапия заключается в терапевтическом применении экстрактов растений. Существуют противоречия относительно того, какие компоненты экстрактов уменьшают выраженность СНМП у мужчин. Считается, что самыми важными составляющими фитотерапии служат фитостеролы, ®-ситостерол, жирные кислоты и пектины [1]. Исследования *in vitro* показали, что экстракты растений:

- обладают противовоспалительным, антиандрогенным или эстрогенным свойствами;
- уменьшают уровень глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ);
- подавляют ароматазу, липооксигеназу, фактор роста, стимулирующий пролиферацию клеток ПЖ, α-адренорецепторы, 5α-редуктазу, мускариновые холинорецепторы, рецепторы дигидропиридина или ваниллоидные рецепторы;
- улучшают функцию детрузора;
- нейтрализуют свободные радикалы [1–3].

Однако большинство свойств, обнаруженных при исследовании *in vitro*, не подтвердилось в естественных условиях, и точный механизм действия растительных экстрактов остается неясным.

#### 3.4.2. Доступные препараты

Лекарственные препараты на основе растений изготавливают из корней, семян, цветочной пыльцы, коры или плодов одного растения (монопрепараты); также бывают экстракты двух или более растений в одном препарате (комбинированные препараты). Для приготовления растительных лекарственных препаратов используют обширное число растений. Наиболее часто применяют следующие растения:

- *Cucurbita pepo* (семена тыквы);
- *Huroxis rooperi* (южно-африканское растение);
- *Pygeum africanum* (кора африканского сливового дерева);
- *Secale cereale* (ржаная пыльца);
- *Serenoa repens* (синоним *Sabal serrulata*; плоды американской карликовой пальмы, пальмы сереноа);
- *Urtica dioica* (корень крапивы двудомной).

Разные производители используют различные техники извлечения экстракта, поставляют на рынок разнообразные ингредиенты с отличающимися качественными и количественными характеристиками либо сочетают 2 или более растительных компонента в одном препарате. Экстракты одного и того же растения, произведенные разными компаниями, не всегда имеют одинаковую биологическую или клиническую эффективность, так что нельзя рассчитывать на то, что эффективность одного и того же препарата, изготовленного разными производителями, окажется одинаковой. Еще сложнее то, что даже 2 разные партии препарата, изготовленные одним производителем, могут содержать различные концентрации активных ингредиентов и приводить к разной биологической эффективности [5]. Таким образом, фармакокинетические свойства у растительных экстрактов могут значительно отличаться.

### 3.4.3. Эффективность

В силу названных причин каждая категория растительных экстрактов обсуждается отдельно (табл. 8).

По возможности, для того чтобы продемонстрировать вариативные различия между препаратами, упоминается фирменное название препарата. Практически ни один фитотерапевтический препарат не был эффективен в отношении сокращения размера ПЖ, и ни в одном исследовании не подтвердилось уменьшение обструкции выходного отверстия мочевого пузыря или прогрессирования заболевания.

- ***Cucurbita pepo***. Только в одном исследовании была проведена оценка эффективности использования вытяжки из семян тыквы (Prosta Fink™ forte) у пациентов с ДГПЖ – СНМП [6]. Исследование включало 476 пациентов, рандомизированно распределенных на группы плацебо и Prosta Fink™ forte. После динамического наблюдения длительностью 12 мес зарегистрировано значительное снижение показателя IPSS и частоты дневного мочеиспускания в группе терапии препаратом из семян тыквы. Однако между группами не было статистически значимой разницы в параметрах урофлуометрии ( $Q_{max}$ ), PVR, объема ПЖ, концентрации ПСА, ноктурии или качества жизни.
- ***Hyppoxis rooperi***. Эти фитотермакологические экстракты содержат смесь фитостеролов, связанных с гликозидами, из которых самым важным компонентом является ®-ситостерол (харзол, азупростат). Результаты 4 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований продолжительностью 4–26 нед опубликованы в одном из Кокрановских отчетов [7]. Суточные дозы растительных экстрактов варьировали от 60 до 195 мг. В 2 исследованиях оценивали симптомы [8, 9]; во всех исследованиях измеряли  $Q_{max}$  и PVR. В метаанализе подсчитывали взвешенную разницу между показателями IPSS от –4,9 до +3,9 мл/с с точки зрения  $Q_{max}$  и –28,6 мл/с с точки зрения PVR в пользу ®-ситостерола. Размер ПЖ во всех исследованиях остался неизменным. После Кокрановского отчета (2000) испытаний больше не проводили.
- ***Pygeum africanum***. В Кокрановском отчете, описывающем клинические результаты экстракта *Pygeum africanum* (монопрепараты или комбинированные препараты), суммированы результаты 18 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований [10]. В большинстве из них применяли препарат из экстракта *Pygeum africanum* — таденан. В метаанализе приняли участие 1562 мужчины, однако индивидуальные испытания были небольшими (от 30 до 122 дней). Основная часть исследований проходила в 1970–1980-х годах, и в них не использовали одобренных вопросников, например по процентным показателям IPSS. Описано улучшение симптомов у мужчин, получавших лечение *Pygeum africanum* (относительный риск – ОР составил 2,07), по сравнению с пациентами в группе плацебо. Средняя взвешенная разница показателя  $Q_{max}$  составила +2,5 мл/с, а PVR — –13,2 мл в пользу *Pygeum africanum*. Дополнительных исследований, помимо Кокрановского отчета (2002), опубликовано не было.
- ***Secale cereale***. Кокрановский отчет, описывающий клинические результаты по применению основного препарата из растения *Secale cereale* цернилтон, составлен по результатам испытания с участием 444 мужчин, поделенных на 2 группы, контролируемых плацебо, и 2 сравнительных исследований (таденан, парапрост), длившихся 12–14 нед [11]. Мужчины, получавшие лечение цернилтоном, в 2 раза чаще по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо, сообщали об эффективности терапии (ОР 2,4). Однако значительной разницы между Цернилтоном™ и плацебо в отношении показателей  $Q_{max}$ , PVR или объема ПЖ не отмечено. Дополнительных плацебоконтролируемых исследований монопрепарата *Secale cereale*, помимо Кокрановского отчета (2000), опубликовано не было.
- ***Sabal serrulata/Serenoa repens***. В недавно обновленном Кокрановском отчете были суммированы результаты 30 рандомизированных исследований, включавших 5222 мужчины [12]. Экстракт растения *Serenoa repens* (в основном препараты Пермиксон™ и Простасерен™) сравнивали в форме моно- или комбинированных препаратов с плацебо, экстрактами других растений (*Pygeum africanum*, *Urtica dioica*), ингибитором 5 $\alpha$ -редуктазы финастеридом или  $\alpha$ -блокатором тамсулозином. Средняя продолжительность ДН в этих испытаниях составляла 4–60 нед. В Кокрановском отчете сказано, что результаты применения *Serenoa repens* не превосходили таковые при использовании плацебо, финастерида или тамсулозина в отношении показателей IPSS,  $Q_{max}$ , уменьшения размера ПЖ. Схожие уровни улучшения показателей IPSS или  $Q_{max}$  в испытаниях финастеридом или тамсулозином можно объяснить эквивалентностью лечения [13]. При ноктурии *Serenoa repens* оказался значительно эффективнее, чем плацебо (средневзвешенное значение – 0,78).
- ***Urtica dioica***. В 2 исследованиях было проведено сравнение эффективности монопрепарата *Urtica dioica* (экстракт корней крапивы двудомной) с плацебо [14, 15]. В первом исследовании длительностью 52 нед участвовали 246 мужчин с ДГПЖ – СНМП [14]; в группе фитотерапии значительно снизился только показатель IPSS (базотон-уно – Bazoton™ uno), в то время как показатели  $Q_{max}$  и PVR статистически различались в группах к концу испытания. Во втором

испытании исследовали 620 пациентов с ДГПЖ – СНМП на протяжении 26 нед [15]; IPSS, показатели  $Q_{\max}$  и PVR значительно улучшились по сравнению с плацебо.

- **Комбинированные препараты.** Больше всего испытаний было проведено с сочетанием экстрактов растений *Sabal serrulata* и *Urtica dioica* (PRO 160/120, простагут форте). Значительное улучшение показателя IPSS в группе фитотерапии продемонстрировало 24-недельное плацебоконтролируемое исследование (–2 балла по IPSS [16]; снижение показателя  $Q_{\max}$  было сопоставимым в обеих группах). Дополнительное 24-недельное исследование без маскирования с прежними участниками, в котором пациентов лечили PRO 160/120, показало схожие улучшения по IPSS на 48-й неделе в обеих группах (–7 баллов). Во втором испытании пациентов рандомизировали по группам терапии PRO 160/120 и финастеридом; показаны аналогичные результаты для показателей IPSS и  $Q_{\max}$  в обеих группах [17].

**Таблица 8. Исследования растительных экстрактов при лечении ДГПЖ–СНМП (выборка, в алфавитном порядке)**

Исследование	Длительность, нед	Препарат	Число больных	Изменения симптомов, %	Изменение $Q_{\max}$ , мл/с	Изменение PVR, %	УД
Bach (2000) [6]	52	Плацебо <i>Cucurbita pepo</i> (Prosta Fink™ forte)	243 233	–5,5 –6,7 <sup>1</sup>	Н.з. Н.з.	Н.з. Н.з.	1b
Berges et al. (1995) [8]	24	Плацебо <i>Hypoxis rooperi</i> (Харзол™)	100 100	–2,3 –7,4 <sup>1</sup>	+1,1 +5,2 <sup>1</sup>	–16,8 –35,4 <sup>1</sup>	1b
Klippel et al. (1997) [9]	26	Плацебо <i>Hypoxis rooperi</i> (Азупростаг™)	89 88	–2,8 –8,2 <sup>1</sup>	+4,3 +8,8 <sup>1</sup>	–4,1 –37,5 <sup>1</sup>	1b
Wilt et al. (2000) [7]	4–26	Плацебо <i>Hypoxis rooperi</i>	475	–4,9 <sup>2</sup>	+3,9 <sup>2</sup>	–28,6 <sup>2</sup>	1a
Wilt et al. (2002) [10]	4–18	Плацебо <i>Pycnemum africanum</i> (β-ситостерол)	1562	ОР 2,07 <sup>2</sup>	+2,5 <sup>2</sup>	–13,2 <sup>2</sup>	1a
Wilt et al. (2000) [11]	12–24	Плацебо <i>Secale cereale</i> (Цернилтон™)	444	ОР 2,4 <sup>2</sup>	–1,6	–14,4	1a
Wilt et al. (2002) [18]	4–48	Плацебо <i>Serenoa repens/Sabal cerrulata</i>	3139	–1,41 <sup>2</sup>	+1,86 <sup>2</sup>	–23 <sup>2</sup>	1a
Bent et al. (2006) [19]	52	Плацебо <i>Serenoa repens</i>	113 112	–0,7 –0,7	–0,01 +0,42	–19 –14	1b
Carraro et al. (1996) [20]	26	Финастерид <i>Serenoa repens</i> (Пермиксон™)	545 553	–6,2 –5,8	+3,2 +2,7	– –	1b
Debruyne et al. (2002) [21]	52	Тамсулозин <i>Serenoa repens</i> (Пермиксон™)	354 350	–4,4 –4,4	+1,9 +1,8	– –	1b
Schneider и Rubben (2004) [14]	52	Плацебо <i>Urtica dioica</i> (Базотон-уно™)	122 124	–4,7 –5,7 <sup>1</sup>	+2,9 +3,0	–4 –5	1b
Safarinejad (2005) [15]	26	Плацебо <i>Urtica dioica</i>	316 305	–1,5 –8,0 <sup>1</sup>	+3,4 +8,2 <sup>1</sup>	0 –37	1b
Lopatkin et al. (2005) [16]	24	<i>Sabal cerrulata</i> + <i>Urtica dioica</i> (Простагут™ форте)	126 127	–4 –6 <sup>2</sup>	+1,9 +1,8	– –	1b
Sokeland и Albrecht (1997) [17]	48	Финастерид <i>Sabal cerrulata</i> + <i>Urtica dioica</i> (Простагут™ форте)	244 245	–5,6 –4,8	+2,8 +2,0	–17,1 –10,2	1b

**Примечание.** Здесь и далее: Н.з. – незначительно. † – Абсолютные значения; <sup>1</sup>значительное снижение по сравнению с плацебо/сравнительной группой терапии ( $p < 0,05$ ); <sup>2</sup>в пользу растительного экстракта.

#### 3.4.4. Переносимость и безопасность

Побочные эффекты фитотерапии обычно слабо выражены и по степени тяжести и частоте возникновения сопоставимы с плацебо. Отмеченные сильно выраженные побочные эффекты не были связаны с препаратами, применяемыми во время исследования. Наиболее частым побочным эффектом были жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта. У 0,5 % пациентов при использовании препаратов с растением *Hypoxis rooperi* возникала эректильная дисфункция. Процент отказа от участия в исследовании оказался практически одинаковым как в группе плацебо, так и в группе фитотерапии.

### 3.4.5. Практические вопросы

Фитотерапевтические препараты – гетерогенная группа растительных экстрактов, используемых для терапии ДГПЖ – СНМП. Фитотерапия остается проблематичной для применения из-за разницы в концентрации активных ингредиентов при производстве одного и того же фитотерапевтического препарата разными производителями. В связи с этим метаанализы экстрактов одного и того же растения не представляются оправданными, и их результаты следует интерпретировать с осторожностью.

### 3.4.6. Рекомендации

Рекомендация
Совет по Клиническим рекомендациям не способен представить специфичные рекомендации в отношении фитотерапии при СНМП у мужчин из-за неоднородности продукта и методологических сложностей, связанных с проведением метаанализов

УД – уровень доказательности; СР – степень рекомендации.

### 3.4.7. Литература

1. Madersbacher S, Berger I, Ponholzer A et al. Plant extracts: sense or nonsense? *Current Opin Urol* 2008 Jan;18(1):16–20.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18090484>
2. Levin RM, Das AK. A scientific basis for the therapeutic effects of *Pygeum africanum* and *Serenoa repens*. *Urol Res* 2000 Jun;28(3):201–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10929430>
3. Buck AC. Is there a scientific basis for the therapeutic effects of *serenoa repens* in benign prostatic hyperplasia? Mechanisms of action. *J Urol* 2004 Nov;172(5Pt1):1792–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15540722>
4. Habib FK, Wyllie MG. Not all brands are created equal: a comparison of selected compounds of different brands of *Serenoa repens* extract. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004;7:195–200.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15289814>
5. Scaglione F, Lucini V, Pannacci M et al. Comparison of the potency of different brands of *Serenoa repens* extract on 5-alpha-reductase types I and II in prostatic co-cultured epithelial and fibroblast cells. *Pharmacology* 2008;82(4):270–5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18849646>
6. Bach D. Placebokontrollierte Langzeittherapiestudie mit Kürbissamenextrakt bei BPH-bedingten Miktionsbeschwerden. *Urologe B* 2000;40:437–43.
7. Wilt T, Ishani A, Mac Donald R et al. Beta-sitosterols for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database of Syst Rev* 2000;(2):CD001043.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796740>
8. Berges RR, Windeler J, Trampisch HJ et al. Randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial of sitosterol in patients with benign prostatic hyperplasia. Beta-sitosterol study group. *Lancet* 1995 Jun;345(8964):1529–32.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7540705>
9. Klippel KF, Hiltl DM, Schipp B. A multicentric, placebo-controlled, double-blind clinical trial of sitosterol (phytosterol) for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol* 1997 Sep;80(3):427–32.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9313662>
10. Wilt T, Ishani A, Mac Donald R et al. *Pygeum africanum* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD001044.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11869585>
11. Wilt T, Mac Donald R, Ishani A et al. Cernilton for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001042.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796739>
12. Tacklind J, Mac Donald R, Rutks I et al. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD001423.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19370565>
13. Wilt T, Mac Donald R, Rutks I. Tamsulosin for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD002081.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12535426>
14. Schneider T, Rubben H. Benesseltrockenextrakt (Bazoton®-uno) in der Langzeittherapie des benignen Prostatasyndroms (BPS). Ergebnisse einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Multicenterstudie über 12 Monate. *Urologe A* 2004 Mar;43(3):302–6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15045190>

15. Safarinejad MR. Urtica dioica for treatment of benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Herb Pharmacother* 2005;5(4):1–11.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16635963>
16. Lopatkin N, Sivkov A, Walther C et al. Long-term efficacy and safety of a combination of sabal and urtica extract for lower urinary tract symptoms – a placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *World J Urol* 2005 Jun;23(2):139–46.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15928959>
17. Sokeland J, Albrecht J. Kombination aus Sabal- und Urticaextrakt vs. Finasterid bei BPH (Stad. I bis II nach Alken). *Urologe A* 1997 Jul;36(4):327–33.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9340898>
18. Wilt T, Ishani A, Mac Donald R. Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database of Syst Rev* 2002;(3):CD001423.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12137626>
19. Bent S, Kane C, Shinohara K et al. Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2006 Feb;354(6):557–66.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16467543>
20. Carraro JC, Raynaud JP, Koch G et al. Comparison of phytotherapy (Permixon®) with finasteride in the treatment of benign prostate hyperplasia: A randomized international study of 1,098 patients. *Prostate* 1996 Oct;29(4):231–40.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8876706>
21. Debruyne F, Koch G, Boyle P et al. Comparison of a phytotherapeutic agent (Permixon) with an alpha-blocker (Tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: A 1-year randomized international study. *Eur Urol* 2002 May;41(5):497–506.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074791>

### 3.5. Десмопрессин – аналог вазопрессина

#### 3.5.1. Механизм действия

Антидиуретический гормон аргинин-вазопрессин (AVP) играет ключевую роль в водном гомеостазе организма и контроле выработки мочи путем связывания с рецептором V2 в собирательных трубочках почек. AVP повышает реабсорбцию воды и осмолярность мочи, уменьшает выведение воды и сокращает общий объем мочи. AVP может применяться в терапии для изменения количества выводимой мочи, однако при этом он обладает сосудосуживающим/гипертензивным свойством, обусловленным влиянием рецептора V1, и у него очень короткий период полувыведения, что делает этот гормон не подходящим для лечения nocturnii/ночной полиурии.

#### 3.5.2. Доступные препараты

Десмопрессина ацетат (десмопрессин) – синтетический аналог AVP, имеющий высокое структурное сходство с рецептором V2 и обладающий антидиуретическими свойствами. Это единственный препарат, зарегистрированный для применения в антидиуретической терапии (табл. 9). В противоположность AVP десмопрессин не имеет релевантного сходства с рецептором V1 и не дает гипертензивных эффектов. Десмопрессин применяют в виде внутривенного раствора, назального спрея, таблеток. Десмопрессин, принимаемый назально или орально, быстро всасывается, и впоследствии 55 % препарата выводится почками без изменения [1]. Десмопрессин используют в течение последних 30 лет при лечении несахарного диабета или первичного ночного НМ. Недавно препарат был одобрен в большинстве стран Европы для лечения nocturnii, вызванной полиурией, у взрослых мужчин и женщин. При приеме перед сном он уменьшает выделение мочи в ночное время, благодаря чему позыв к мочеиспусканию откладывается, а количество ночных мочеиспусканий снижается [2, 3]. Клиническая эффективность в отношении уменьшения объема мочи и повышения осмолярности мочи сохраняется примерно в течение 8–12 ч [2].

**Таблица 9. Антидиуретики, лицензированные в странах Европы для лечения nocturnii, возникшей на фоне ночной полиурии; основные фармакокинетические свойства и стандартные дозы**

Препарат	$t_{max}$ , ч	$t_{1/2}$ , ч	Рекомендуемая суточная доза
Десмопрессин	1–2	3	1 x 0,1–0,4 мг, перорально перед сном

#### 3.5.3. Эффективность

В большинстве клинических испытаний десмопрессин применяли в форме перорального препарата. В исследовании по определению дозы выявлено, что наибольшее сокращение ночного объема мочи/ночного диуреза происходит при пероральном приеме десмопрессина в дозе 0,2 мг по сравнению с данным

показателем при дозе 0,1 мг, однако в этом исследовании также было продемонстрировано, что принятая перед сном доза препарата 0,4 мг оказалась не эффективнее в отношении ночного диуреза, чем доза 0,2 мг [4]. В пилотных клинических исследованиях дозу препарата титрировали от 0,1 до 0,4 мг в зависимости от индивидуального восприятия пациента. Прием десмопрессина сопровождался значительным снижением диуреза (приблизительно на 0,6–0,8 мл в мин; –40 %), уменьшением количества ночных мочеиспусканий (приблизительно на 0,8–1,3; –40 %) – на 2 балла меньше в длительном испытании без маскирования, причем время до последующего ночного мочеиспускания увеличивалось примерно на 1,6 ч – на 2–3 балла меньше в длительном испытании без маскирования (табл. 10). Кроме того, десмопрессин способствовал значительному сокращению объема ночной мочи, а также количества ночных мочеиспусканий в процентном отношении [5, 8].

Клиническая эффективность десмопрессина более ярко проявлялась у пациентов с сильно выраженной полиурией и нормальной исходной емкостью мочевого пузыря. На протяжении лечения суточный диурез не изменялся [6]. Клиническая эффективность оставалась стабильной на протяжении 10–12 мес динамического наблюдения и по завершении испытания возвращалась к исходной [12]. Повысилась доля пациентов, ощущавших себя отдохнувшими после сна благодаря применению десмопрессина (вероятность 2,71) [11].

**Таблица 10. Клинические исследования десмопрессина при ночной полиурии у взрослых мужчин**

Исследования	Длительность, нед	Препарат, суточная доза (перорально перед сном, если не показано иначе)	Число больных	Изменение объема ночной мочи, мл/мин (%)	Изменение частоты ночных мочеиспусканий (%)	Время до первого мочеиспускания, ч	УД
Asplund et al. (1998) [4]	3	1 x 0,1 мг 1 x 0,2 мг 2 x 0,2 мг	23* 23* 23*	–0,5 (–31 %) –0,7 (–44 %) –0,6 (–38 %)	– – –	– – –	2b
Cannon et al. (1999) [5]	6	Плацебо 1 x 20 мкг интраназально 1 x 40 мкг интраназально	20 20 20	– – –	+0,1 (+3 %) –0,3 (–10 %) –0,7 (–23 %) <sup>1</sup>	– – –	1b
Asplund et al. (1999) [6]	2	Плацебо 1 x 0,1–0,4 мг	17* 17*	–0,2 (–11 %) –0,8 (–44 %) <sup>1</sup>	–0,2 (–11 %) –0,8 (–42 %) <sup>1</sup>	+0,2 +1,6	1b
Chancellor et al. (1999) [7]	12	1 x 20–40 мкг интраназально	12	–	–1,8 (–50 %)	–	2b
Mattiasson et al. (2002) [8]	3	Плацебо 1 x 0,1–0,4 мг	65 86	–0,2 (–6 %) –0,6 (–36 %) <sup>1</sup>	–0,5 (–12 %) –1,3 (–43 %) <sup>1</sup>	+0,4 +1,8 <sup>1</sup>	1b
Kuo 2002 [9]	4	1 x 0,1 мг	30*	–	–2,72 (–48,5)	–	2b
Rembratt et al. (2003) [10]	0,5	1 x 0,2 мг	72*	–0,5	–1,0	+1,9	2b
Van Kerrebroeck et al. (2007) [11]	3	Плацебо 1 x 0,1–0,4 мг	66 61	–	–0,4 (–15 %) –1,25 (–39 %) <sup>1</sup>	+0,55 +1,66 <sup>1</sup>	1b
Lose et al. (2004) [12] ‡	52	1 x 0,1–0,4 мг	132	–	–2	+2,3	2b

\*В исследовании принимали участие в основном мужчины; ‡ – данные только мужчин; <sup>1</sup>значительно по сравнению с плацебо.

### 3.5.4. Переносимость

Общее число неблагоприятных явлений, связанных с десмопрессином, превышало таковое в группе плацебо, но обычно они проявлялись слабо. Наиболее частыми побочными эффектами, встречавшимися во время краткосрочных (до 3 нед) и длительных (12 мес) исследований, были головная боль, тошнота, диарея, боль в области живота, головокружение, сухость во рту, гипонатриемия. Эти явления были сопоставимы с установленным профилем безопасности десмопрессина при лечении полиурии по причине других состояний. В длительном испытании описаны развитие периферального отека (2 % случаев) и повышение артериального давления [12].

Гипонатриемия (содержание натрия в сыворотке крови < 130 ммоль/л) отмечена в основном у пациентов в возрасте ≥ 65 лет, причем у мужчин она встречалась реже, чем у женщин того же возраста [3]. Гипонатриемия всех уровней, необязательно клинически проявленная, зарегистрирована примерно у 5 [13] – 7,6 % [14] пациентов сразу после начала лечения. Риск развития гипонатриемии зна-



чительно увеличивается с возрастом (вероятность 1,16 на 1 дополнительный год), снижением концентрации уровня натрия в сыворотке крови (вероятность 0,76) и повышением исходного суточного объема мочи на 1 кг массы тела (вероятность 1,09) [13]. Шанс развития гипонатриемии у пациентов в возрасте < 65 лет оказался меньше на 1 %, в то время как риск возникновения ее у пожилых пациентов повышается на 8 % при нормальной исходной концентрации натрия и до 75 % – при низкой исходной его концентрации [13].

В связи с этим лечение мужчин в возрасте > 65 лет не следует начинать, не измерив уровень концентрации натрия в сыворотке крови. Перед началом лечения или изменения дозировки лекарств у пожилых мужчин с нормальными показателями натрия в сыворотке крови необходимо измерить уровень натрия на 3-й и 7-й дни лечения, а также спустя месяц. Если концентрация натрия остается нормальной и не планируется изменения дозровок, то впоследствии уровень натрия необходимо измерять каждые 3–6 мес [15]. Кроме того, пациентов следует информировать о продромальных симптомах гипонатриемии (головная боль, тошнота, бессонница).

### 3.5.5. Практические вопросы

Десмопрессин необходимо принимать 1 раз в сутки перед сном. Поскольку оптимальная доза для разных пациентов различается, лечение десмопрессином нужно начинать с низкой дозы (0,1 мг/сут) с постепенным повышением дозы каждую неделю до достижения максимальной эффективности. Максимальная рекомендуемая суточная доза – 0,4 мг/сут. Следует исключить прием жидкости минимум за 1 ч до применения десмопрессина и на 8 ч после него. Мужчинам в возрасте > 65 лет не стоит принимать десмопрессин, если уровень натрия в сыворотке крови у них ниже нормального. У остальных пациентов в возрасте > 65 лет уровень натрия в сыворотке крови необходимо измерять на 3-й и 7-й дни, а также спустя 1 мес, и если уровень натрия в сыворотке крови остается нормальным, то каждые последующие 3–6 мес.

### 3.5.6. Рекомендации

Рекомендация	УД	СР
Десмопрессин можно использовать для лечения noctурии, вызванной полиурией	1b	A

УД – уровень доказательности; СР – степень рекомендации.

### 3.5.7. Литература

1. Fjellestad-Paulsen A, Hoglund P, Lundin S et al. Pharmacokinetics of 1-deamino-8-D-arginine vasopressin after various routes of administration in healthy volunteers. Clin Endocrinol 1993 Feb;38(2):177–82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8435898>
2. Rembratt A, Graugaard-Jensen C, Senderovitz T et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of desmopressin administered orally versus intravenously at daytime versus night-time in healthy men aged 55-70 years. Eur J Clin Pharmacol 2004 Aug;60(6):397–402. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197520>
3. Hvistendahl GM, Riis A, Norgaard JP et al. The pharmacokinetics of 400 µg of oral desmopressin in elderly patients with nocturia, and the correlation between the absorption of desmopressin and clinical effect. BJU Int 2005 Apr;95(6):804–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15794787>
4. Asplund R, Sundberg B, Bengtsson P. Desmopressin for the treatment of nocturnal polyuria in the elderly: a dose titration study. Br J Urol 1998 Nov;82(5):642–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9839577>
5. Cannon A, Carter PG, McConnell AA et al. Desmopressin in the treatment of nocturnal polyuria in the male. BJU Int 1999;84:20–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10744454>
6. Asplund R, Sundberg B, Bengtsson P. Oral desmopressin for nocturnal polyuria in elderly subjects: a double-blind, placebo-controlled randomized exploratory study. BJU Int 1999 Apr;83:591–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10233563>
7. Chancellor MB, Atan A, Rivas DA et al. Beneficial effect of intranasal desmopressin for men with benign prostatic hyperplasia and nocturia: preliminary results. Tech Urol 1999 Dec;5(4):191–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10591256>
8. Mattiasson A, Abrams P, Van Kerrebroeck P et al. Efficacy of desmopressin in the treatment of nocturia: a double blind placebo-controlled study in men. BJU Int 2002 Jun;89(9) 855–62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12010228>

9. Kuo HC. Efficacy of desmopressin in treatment of refractory nocturia in patients older than 65 years. *Urology* 2002 Apr;59:485–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11927295>
10. Rembratt A, Norgaard JP, Andersson KE. Desmopressin in elderly patients with nocturia: short-term safety and effects on urine output, sleep and voiding patterns. *BJU Int* 2003 May;91(7):642–6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12699476>
11. Van Kerrebroeck P, Rezapour M, Cortesse A et al. Desmopressin in the treatment of nocturia: a double blind placebo-controlled study. *Eur Urol* 2007 Jul;52(1):221–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17280773>
12. Lose G, Mattiasson A, Walter S et al. Clinical experiences with desmopressin for long-term treatment of nocturia. *J Urol* 2004 Sep;172(3):1021–5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15311028>
13. Rembratt A, Riis A, Norgaard JP. Desmopressin treatment in nocturia; an analysis of risk factors for hyponatremia. *Neurourol Urodyn* 2006;25(2):105–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16304673>
14. Weatherall M. The risk of hyponatremia in older adults using desmopressin for nocturia: a systematic review and meta-analysis. *Neurourol Urodyn* 2004;23(4):302–5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15227644>
15. Bae JH, Oh MM, Shim KS et al. The effects of long-term administration of oral desmopressin on the baseline secretion of antidiuretic hormone and serum sodium concentration for the treatment of nocturia: a circadian study. *J Urol* 2007 Jul;178(1):200–3.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17499799>

### **3.6. Комбинированная терапия**

#### **3.6.1. Альфа-блокаторы и ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы**

##### *3.6.1.1. Механизм действия*

Комбинированная терапия  $\alpha$ -блокаторами и ингибиторами 5 $\alpha$ -редуктазы предназначена для объединения различных свойств этих классов препаратов, что позволяет обеспечить синергическое действие в отношении купирования симптомов и профилактики прогрессирования заболевания.

##### *3.6.1.2. Доступные препараты*

При комбинированной терапии применяют  $\alpha$ -блокатор (алфузозин, доксазозин, тамсулозин; описание их фармакокинетические свойства см. в разд. 3.1.2) в сочетании с ингибитором 5 $\alpha$ -редуктазы (дутастерид или финастерид, см. разд. 3.2.2). Альфа-блокаторы начинают оказывать клиническое действие в течение нескольких часов или дней, а ингибиторам 5 $\alpha$ -редуктазы для развития значимой клинической эффективности требуется несколько месяцев. Из всех возможных сочетаний препаратов в настоящее время проверку в клинических испытаниях прошли финастерид в сочетании с алфузозином, доксазозином или теразозином и дутастерид в комбинации с тамсулозином. Оба компонента показали лучшие результаты среди препаратов этого класса в отношении эффективности и побочных явлений. Различий фармакокинетических или фармакодинамических характеристик комбинированного применения обоих препаратов по сравнению с использованием единичного препарата не описано.

##### *3.6.1.3. Эффективность*

В ряде исследований оценивали эффективность комбинированной терапии по сравнению с монотерапией  $\alpha$ -блокаторами, ингибиторами 5 $\alpha$ -редуктазы или плацебо (табл. 11). В начальных исследованиях с периодами ДН от 6 до 12 мес в качестве основной конечной точки оценивали изменение клинических проявлений (IPSS) [1–3]. Во всех этих исследованиях продемонстрировано, что  $\alpha$ -блокаторы оказались в отношении купирования симптомов эффективней финастерида, в то время как комбинированная терапия по сравнению с терапией  $\alpha$ -блокаторами преимуществ не имела. Данные, полученные через 1 год после проведения исследования по лекарственной терапии клинических проявлений поражения ПЖ МТОПС (Medical Therapy of Prostatic Symptoms), опубликованные, но не проанализированные до этого момента времени, показали сходные результаты [4].

Впоследствии были получены результаты анализа данных исследования МТОПС через 4 года, а также данных исследования комбинированной терапии аводартом и тамсулозином CombAT (Combination of Avodart® and Tamsulosin) – через 2 и 4 года [4–6]. В последнем исследовании участвовали только мужчины с более крупными размерами ПЖ и более высокими концентрациями ПСА в сыворотке, по этой причине, вероятно, относящиеся к группе наибольшего риска прогрессирования заболевания. В отличие от ранее проведенных исследований с ДН продолжительностью только 6–12 мес данные длительного наблюдения показали, что комбинированная терапия более эффективна, чем любой из вариантов монотерапии, в отношении купирования клинических проявлений и улучшения показателя  $Q_{max}$  и более результативна, чем терапия  $\alpha$ -блокаторами, в отношении снижения риска развития острой за-

держки мочи и необходимости проведения хирургического лечения [4–6]. В исследовании CombAT показано, что комбинированная терапия эффективней любого вида монотерапии в отношении улучшения клинических проявлений и показателя  $Q_{\max}$ , начиная с 9-го месяца, и более эффективна, чем терапия  $\alpha$ -блокаторами, в отношении снижения риска развития острой задержки мочи и потребности в проведении хирургического вмешательства после 8-го месяца [6]. Оказалось, что различия результатов между исследованиями CombAT и MTOPS вызваны различиями критериев включения и исключения, а не типов  $\alpha$ -блокаторов или ингибиторов 5 $\alpha$ -редуктазы. Монотерапия дутастеридом или финастеридом привела к снижению объема ПЖ столь же эффективно, как и комбинированная терапия (на 20–27 %).

В 3 исследованиях была изучена возможность прекращения применения  $\alpha$ -блокаторов [7–9]. В одном исследовании оценивали эффективность комбинации тамсулозина с дутастеридом и последствия прекращения использования тамсулозина спустя 6 мес [7]. После прекращения применения  $\alpha$ -блокаторов почти 75 % пациентов сообщили о том, что усиления клинических проявлений не произошло. Однако пациентам с сильно выраженными симптомами (исходный IPSS > 20) может помочь более длительная комбинированная терапия. В одном из последних исследований оценивали выраженность симптомов после проведения монотерапии финастеридом на 3-м и 9-м месяцах после прекращения 9-месячной комбинированной терапии (финастерид +  $\alpha$ -блокатор) [8]. После проведения комбинированной терапии улучшение при СНМП длилось в течение 3 (разница IPSS составила 1,24) и 9 (–0,44) мес. В ретроспективном исследовании вероятность прекращения использования  $\alpha$ -блокаторов по инициативе пациента оценивали в течение 12 мес среди мужчин в возрасте > 65 лет, получавших лечение  $\alpha$ -блокаторами в сочетании с дутастеридом или финастеридом [9]. Прекратили терапию  $\alpha$ -блокаторами раньше пациентов, принимавших финастерид в любой момент времени, 64 % пациентов, получавших дутастерид. На 12-м месяце 62 % пациентов проводили лечение одним дутастеридом, в то время как терапию одним финастеридом получали 43,7 % мужчин.

Установлено, что комбинированная терапия оказалась эффективнее монотерапии в обоих исследованиях – MTOPS и CombAT в отношении профилактики прогрессирования клинических проявлений, что определялось по увеличению IPSS по меньшей мере на 4 балла, мочевой инфекции, НМ или по повышению уровня креатинина в сыворотке более 50 % по сравнению с исходными показателями. Для комбинированной терапии в исследовании MTOPS по сравнению с исследованием CombAT выявлены следующие величины снижения показателей:

- общий риск прогрессирования заболевания составил 66 % случаев против 44 %;
- прогрессирование клинических проявлений выявлено в 64 % случаев против 41 %;
- острая задержка мочеиспускания выявлена в 81 % случаев против 68 %;
- НМ выявлено в 65 % случаев против 26 %;
- операции по поводу ДГПЖ провели в 67 % случаев против 71 %.

Показано, что при монотерапии ингибиторами 5 $\alpha$ -редуктазы риск развития острой задержки мочеиспускания и необходимости хирургического лечения ПЖ снижается столь же эффективно, как и при комбинированной терапии (различия незначительны), хотя при проведении последней профилактические эффекты оказались более выраженными [4, 6]. Результаты исследования MTOPS продемонстрировали, что монотерапия  $\alpha$ -блокаторами также может способствовать снижению риска прогрессирования клинических проявлений.

**Таблица 11. Рандомизированные исследования с применением  $\alpha$ -блокаторов, ингибиторов 5 $\alpha$ -редуктазы и сочетания обоих препаратов при СНМП и доброкачественном увеличении ПЖ, обусловленных ДГПЖ (УД 1b)**

Исследование	Длительность, нед	Препарат, суточная доза	Число больных	Изменение IPSS, %	Изменение $Q_{\max}$ , мл/с	Изменение объема ПЖ, %
Lepor et al. (1996) [1]	52	Плацебо	305	–16,5 <sup>1</sup>	+1,4 <sup>2,4</sup>	+1,3
		Теразозин 1 x 10 мг	305	–37,7 <sup>1,2,4</sup>	+2,7 <sup>2,4</sup>	+1,3
		Финастерид 1x 5 мг	310	–19,8 <sup>1</sup>	+1,6	–16,9 <sup>2,3</sup>
		Теразозин 1 x 10 мг + Финастерид 1 x 5 мг	309	–39 <sup>1,2,4</sup>	+3,2 <sup>2,4</sup>	–18,8 <sup>2,3</sup>
Debruyne et al. (1998) [2]	26	Алфузозин 2 x 5 мг	358	–41,2 <sup>4</sup>	+1,8	–0,5
		Финастерид 1 x 5 мг	344	–33,5	+1,8	–10,5 <sup>3</sup>
		Алфузозин 2 x 5 мг + Финастерид 1 x 5 мг	349	–39,1 <sup>4</sup>	+2,3	–11,9 <sup>3</sup>
		Плацебо	253	–33,1	+1,4	–
Kirby et al. (2003) [3]	52	Доксазозин 1 x 1–8 мг	250	–49,1 <sup>2,4</sup>	+3,6 <sup>2,4</sup>	–
		Доксазозин 1 x 1–8 мг	239	–38,6	+1,8	–
		Доксазозин 1 x 1–8 мг + Финастерид 1 x 5 мг	265	–49,7 <sup>2,4</sup>	+3,8 <sup>4</sup>	–
		Плацебо	253	–33,1	+1,4	–

McConnell et al. (2003) [4]	234	Плацебо	737	-23,8 <sup>1</sup>	+1,4 <sup>1</sup>	+24 <sup>1</sup>
		Доксазозин 1 × 1–8 мг	756	-35,3 <sup>1,2,4</sup>	+2,5 <sup>1,2</sup>	+24 <sup>1</sup>
		Доксазозин 1 × 1–8 мг +	768	-28,4 <sup>1,2</sup>	+2,2 <sup>1,2</sup>	-19 <sup>1,2,3</sup>
		Финастерид 1 × 5 мг	786	-41,7 <sup>1,2,3,4</sup>	+3,7 <sup>1,2,3,4</sup>	-19 <sup>1,2,3</sup>
Roehrborn et al. (2008) [5]	104	Тамсулозин 1 × 0,4 мг	1611	-27,4	+0,9	0
		Дутастерид 1 × 0,5 мг	1623	-30,5	+1,9	-28 <sup>3</sup>
		Тамсулозин 1 × 0,4 мг +	1610	-39,2 <sup>3,4</sup>	+2,4 <sup>3,4</sup>	-26,9 <sup>3</sup>
		Дутастерид 1 × 0,5 мг				
Roehrborn et al. (2009) [6]	208	Тамсулозин 1 × 0,4 мг	1611	-23,2	+0,7	+4,6
		Дутастерид 1 × 0,5 мг	1623	-32,3	+2,0	-28 <sup>3</sup>
		Тамсулозин 1 × 0,4 мг +	1610	-38 <sup>3,4</sup>	+2,4 <sup>3</sup>	-27,3 <sup>3</sup>
		Дутастерид 1 × 0,5 мг				

**Примечание.** В пунктах [5] и [6] указаны различные периоды времени одного и того же исследования. <sup>1</sup>значительно по сравнению с исходным показателем (индексировано, если оценивали); <sup>2</sup>значительно по сравнению с плацебо; <sup>3</sup>значительно по сравнению с монотерапией  $\alpha$ -блокаторами; <sup>4</sup>значительно по сравнению с монотерапией ингибитором 5 $\alpha$ -редуктазы.

### 3.6.1.4. Переносимость и безопасность

В исследованиях CombAT и MTOPS неблагоприятные побочные эффекты лекарственных препаратов во время комбинированного лечения отмечались гораздо чаще, чем во время монотерапии. Неблагоприятные эффекты, появлявшиеся во время комбинированной терапии, были типичными для  $\alpha$ -блокаторов и ингибиторов 5 $\alpha$ -редуктазы. Частота возникновения неблагоприятных явлений была значительно выше при проведении комбинированной терапии [4].

### 3.6.1.5. Практические вопросы

По сравнению с монотерапией  $\alpha$ -блокаторами или ингибиторами 5 $\alpha$ -редуктазы комбинированная терапия более эффективно снижает симптоматику при СНМП, повышает показатель  $Q_{\max}$  и предупреждает прогрессирование заболевания. Однако комбинированная терапия сопровождается и большим числом побочных эффектов. Поэтому ее следует прежде всего назначать мужчинам с умеренно или сильно выраженными СНМП и риском прогрессирования заболевания (увеличенный объем ПЖ, повышенная концентрация ПСА, пожилой возраст и др.). Комбинированную терапию следует применять только при длительном лечении (> 12 мес). Данный факт необходимо обсудить с пациентом до начала лечения.

У мужчин с умеренно выраженными СНМП можно рассмотреть прекращение терапии  $\alpha$ -блокаторами спустя 6 мес.

### 3.6.1.6. Рекомендации

Рекомендации	УД	СР
Комбинированное лечение $\alpha$ -блокаторами в сочетании с ингибиторами 5 $\alpha$ -редуктазы следует назначать мужчинам с умеренными и сильно выраженными СНМП, увеличенной ПЖ, сниженным показателем $Q_{\max}$ (у мужчин заболевание, как правило, прогрессирует). Комбинированное лечение не рекомендуется назначать при краткосрочном лечении (< 1 года)	1b	A

УД — уровень доказательности; СР — степень рекомендации.

### 3.6.1.7. Литература

- Lepor H, Williford WO, Barry MJ et al. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 1996 Aug;335(8):533–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8684407>
- Debruyne FM, Jardin A, Colloi D et al; on behalf of the European ALFIN Study Group. Sustained-release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 1998 Sep;34(3):169–75.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9732187>
- Kirby R, Roehrborn CG, Boyle P et al; Prospective European Doxazosin and Combination Therapy Study Investigators. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. Urology 2003;61(1):119–26.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12559281>
- McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista O et al; Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination

- therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003 Dec;349(25):2387–98.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14681504>
5. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J et al; CombAT Study Group. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the ComAT study. *J Urol* 2008;179(2):616–21.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18082216>
  6. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J et al; CombAT Study Group. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol* 2010 Jan;57(1):123–31.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19825505>
  7. Barkin J, Guimarrès M, Jacobi G et al. Alpha-blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5-alpha-reductase inhibitor dutasteride. *Eur Urol* 2003 Oct;44(4):461–6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14499682>
  8. Nickel JC, Barkin J, Koch C et al. Finasteride monotherapy maintains stable lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia following cessation of alpha blockers. *Can Urol Assoc J* 2008 Feb;2(1):16–21.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18542722>
  9. Issa MM, Lin PJ, Eaddy MT et al. Comparative analysis of alpha-blocker utilization in combination with 5-alpha reductase inhibitors for enlarged prostate in a managed care setting among Medicare aged men. *Am J Manag Care* 2008 May;14(5 Suppl 2):160–6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18611090>

### **3.6.2. Альфа-блокаторы + антагонисты мускариновых рецепторов**

#### **3.6.2.1. Механизм действия**

Комбинированная терапия  $\alpha$ -блокатором в сочетании с антагонистом мускариновых рецепторов направлена на блокирование  $\alpha$ -адренорецепторов и мускариновых холинорецепторов (M2 и M3) в НМП, при этом используется действие обоих классов препаратов для достижения синергического эффекта.

#### **3.6.2.2. Доступные препараты**

Для комбинированной терапии используют  $\alpha$ -блокатор (алфузозин, доксазозин, тамсулозин или теразозин; их фармакокинетические свойства описаны в разд. 3.1.2) в сочетании с антагонистом мускариновых рецепторов (дарифенацин, фезотеродин, оксибутинин, пропиверин, солифенацин, толтеродин или тропсия хлорид; см. разд. 3.3.2). Однако пока клинические испытания прошли только сочетания  $\alpha$ -блокаторов доксасозина, тамсулозина, теразозина и антагонистов мускариновых рецепторов оксибутинина, пропиверина, солифенацина или толтеродина. До настоящего времени оба класса препаратов доступны для приема в таблетках по отдельности, поскольку лекарственных форм сочетания этих препаратов еще не выпущено. Различий фармакокинетических или фармакодинамических характеристик комбинированного применения обоих препаратов по сравнению с монотерапией этими препаратами не описано.

#### **3.6.2.3. Эффективность**

Опубликовано не менее 9 результатов исследований эффективности комбинированного лечения  $\alpha$ -блокаторами и антагонистами мускариновых рецепторов у взрослых мужчин с СНМП [1–8]. Также опубликовано одно дополнительное исследование применения  $\alpha$ -блокатора нафтопидила (не зарегистрированного в большинстве стран Европы) при наличии и отсутствии в нем антихолинэргических веществ [9]. Только в одном из этих испытаний была набрана группа плацебо (УД: 1b), причем в нем исследовали сочетание препаратов в сравнении с  $\alpha$ -блокаторами и с антагонистами мускариновых рецепторов [4]; во всех остальных испытаниях сравнивали эффективность комбинированной терапии с эффективностью лишь одного  $\alpha$ -блокатора (УД: 2b; табл. 12).

Самое длительное исследование продолжалось 25 нед, средняя продолжительность исследований составила всего 4–12 нед.

Сочетание препаратов в основном было более эффективно в отношении снижения частоты мочеиспускания, ноктурии или показателя IPSS по сравнению с  $\alpha$ -блокаторами или только плацебо. Кроме того, при комбинированной терапии зарегистрировано значительное снижение частоты возникновения императивного НМ и императивных позывов к мочеиспусканию, а также значительное повышение качества жизни [4].

Общие симптомы улучшения в группе комбинированной терапии были значительно более выражены по сравнению с таковыми в группе плацебо, независимо от уровня концентрации ПСА в сыворотке крови, тогда как при применении монотерапии толтеродином отмечено значительное улучшение симптомов, в основном, у мужчин с уровнем ПСА в сыворотке крови < 1,3 нг/мл [10]. В 3 исследованиях была проанализирована эффективность использования комбинированной терапии при устойчивых СНМП во время лечения  $\alpha$ -блокаторами путем добавления антагонистов мускариновых рецепторов к существующей терапии  $\alpha$ -блокаторами (тактика добавления) [6–8]. Эти испытания продемонстрировали, что устойчивые СНМП можно значительно уменьшить при дополнительном использовании антагониста мускариновых рецепторов (толтередин), особенно в случае выявления гиперактивности детрузора (см. табл. 12). По результатам, сообщенным пациентами, в группе комбинированного лечения значительно повысились качество жизни, эффект от лечения, восприятие пациентом клинического состояния мочевого пузыря и снизились жалобы на некоторые симптомы.

**Таблица 12. Эффективность использования антагонистов мускариновых рецепторов в сочетании с  $\alpha$ -блокаторами**

Исследование	Длительность, нед	Препарат, суточная доза	Число больных	Частота мочеиспускания, %	Ноктурия, %	IPSS, %	УД
Saito et al. (1999) [1]	4	Тамсулозин 1 x 0,2 мг/сут	59	-29,6	-22,5	-	1b
		Тамсулозин 1 x 0,2 мг/сут + пропиверин 1 x 20 мг/сут	75	-44,7	-44,4 <sup>1</sup>	-	
Lee et al. (2005) [3]	8	Доксазозин 1 x 4 мг/сут	67	-11,8	-37,5	-54,9	1b
		Доксазозин 1 x 4 мг/сут + пропиверин 1 x 20 мг/сут	131	-27,5 <sup>1</sup>	-46,7	-50,7	
Kaplan et al. (2006) [4]	8	Плацебо	215	-13,5	-23,9	-44,9	1b
		Толтередин 1 x 4 мг/сут	210	-16,5	-20,1	-54	
		Тамсулозин 1 x 0,4 мг/сут	209	-16,9	-40,3	-64,9 <sup>2</sup>	
		Толтередин 1 x 4 мг/сут + тамсулозин 1 x 0,4 мг/сут	217	-27,1 <sup>2</sup>	-39,9 <sup>b</sup>	-66,4 <sup>2</sup>	
MacDiarmid et al. (2008) [5]	12	Тамсулозин 1 x 0,4 мг/сут + плацебо	209	-	-	-34,9	1b
		Тамсулозин 1 x 0,4 мг/сут + оксibuтинин 1 x 10 мг/сут	209	-	-	-51,9 <sup>2</sup>	
Kaplan et al. (2005) [7] ‡	25	Толтередин 1 x 4 мг/сут	43	-35,7 <sup>1</sup>	-29,3 <sup>1</sup>	-35,3	2b
Yang et al. (2007) [8] ‡	6	Толтередин 2 x 2 мг/сут	33	-	-	-35,7 <sup>1</sup>	2b
Kaplan et al. (2009) [11] ‡	12	Тамсулозин 1 x 0,4 мг/сут + плацебо	195	-6,2 <sup>1</sup>	-	-29	1b
		Тамсулозин 1 x 0,4 мг/сут + солифенацин 5 мг/сут	202	-9,1 <sup>1</sup>	-	-31,8	

‡ – СНМП, устойчивые к лечению  $\alpha$ -блокаторами (при тактике дополнения); <sup>1</sup>статистически значимо по сравнению с исходным уровнем ( $p \leq 0,05$ , индексировано, если оценивали); <sup>2</sup>статистически значимо по сравнению с плацебо ( $p < 0,05$ ).

#### 3.6.2.4. Переносимость и безопасность

При комбинированной терапии  $\alpha$ -блокаторами и антагонистами мускариновых рецепторов возникают неблагоприятные побочные явления, вызванные и тем, и другим классом препаратов. Наиболее частым побочным эффектом оказалась ксеростомия. Частота развития некоторых побочных эффектов (например, ксеростомии, нарушения эякуляции) возрастает, но нельзя считать их единственной причиной добавление другого препарата.

В большинстве испытаний отмечено увеличение PVR. Несмотря на то что среднее увеличение его было низким (от +6 до +24 мл), у некоторых мужчин показатели PVR оказались выше, при этом даже имела место задержка мочи. Остается неясным, в каких случаях при комбинированном лечении мужчины подвергаются риску развития PVR или задержки мочи.

#### 3.6.2.5. Практические вопросы

Сочетание препаратов, по-видимому, отвечает за увеличенную эффективность и качество жизни пациентов, получавших лечение  $\alpha$ -блокаторами и антагонистами мускариновых рецепторов. Для того чтобы оценить степень задержки мочи, рекомендуется в ходе комбинированного лечения измерять PVR.

### 3.6.2.6. Рекомендации

Рекомендации	УД	СР
Комбинированное лечение $\alpha$ -блокаторами и антагонистами мускариновых рецепторов можно назначать пациентам с умеренно и сильно выраженными СНМП при неэффективности у них монотерапии препаратами	1b	B
Комбинированное лечение мужчинам необходимо назначать с осторожностью при подозрении на обструкцию выходного отверстия мочевого пузыря	2b	B

УД – уровень доказательности; СР – степень рекомендации.

### 3.6.2.7. Литература

1. Saito H, Yamada T, Oshima H et al. A comparative study of the efficacy and safety of tamsulosin hydrochloride (Harnal capsules) alone and in combination with propiverine hydrochloride (BUP-4 tablets) in patients with prostatic hypertrophy associated with pollakisuria and/or urinary incontinence. *Jpn J Urol Surg* 1999;12:525–36.
2. Lee JY, Kim HW, Lee SJ et al. Comparison of doxazosin with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive detrusor. *BJU Int* 2004 Oct;94(6):817–20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15476515>
3. Lee KS, Choo MS, Kim DY et al. Combination treatment with propiverine hydrochloride plus doxazosin controlled release gastrointestinal therapeutic system formulation for overactive bladder coexisting benign prostatic obstruction: a prospective, randomized, controlled multicenter study. *J Urol* 2005 Oct;174(4Pt 1):1334–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145414>
4. Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES et al. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder. *JAMA* 2006 Nov;296(19):2319–28. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105794>
5. MacDiarmid SA, Peters KM, Chen A et al. Efficacy and safety of extended-release Oxybutynin in combination with tamsulosin for treatment of lower urinary tract symptoms in men: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mayo Clin Proc* 2008 Sep;83(9):1002–10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18775200>
6. Athanasioulis A, Gyftopoulos K, Giannitsas K et al. Combination treatment with an  $\alpha$ -blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study. *J Urol* 2003 Jun;169(6):2253–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771763>
7. Kaplan SA, Walmsley K, Te AE. Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005 Dec;174(6):2273–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16280803>
8. Yang Y, Zhao SF, Li HZ et al. Efficacy and safety of combined therapy with terazosin and tolterodine for patients with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a prospective study. *Chin Med J* 2007 Mar;120(5):370–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17376305>
9. Maruyama O, Kawachi Y, Hanazawa K et al. Naftopidil monotherapy vs naftopidil and an anticholinergic agent combined therapy for storage symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: A prospective randomized controlled study. *Int J Urol* 2006 Oct;13(10):1280–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17010005>
10. Roehrborn CG, Kaplan SA, Kraus SR et al. Effects of serum PSA on efficacy of tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with LUTS, including OAB. *Urology* 2008 Nov;72(5):1061–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18817961>
11. Kaplan SA, McCammon K, Fincher R et al. Safety and tolerability of solifenacin add-on therapy to alpha-blocker treated men with residual urgency and frequency. *J Urol* 2009 Dec;182(6):2825–3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19837435>

## 3.7. Новые направления терапии

### 3.7.1. Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (с $\alpha$ -блокаторами или без них)

### 3.7.2. Механизм действия

Нитроксид (NO) представляет важный неадренергический нехолинергический нейротрансмиттер, находящийся в теле человека и включенный в передачу сигнала в мочеполовом тракте. NO синтезируется из аминокислоты L-аргинина синтазой оксида азота (NOS), классифицируемой в зависимости от ткани, в которой она выявлена: нейронная (nNOS), эндотелиальная (eNOS) и иммунноклеточная (индуци-

белая NOS – iNOS). Синтезированный NO распространяется по клеткам и стимулирует синтез циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), регулируемого гуанилилциклазой. Протеинкиназа, ионные каналы и цГМФ-ФДЭ (фосфодиэстераза) может активировать цГМФ, что приводит к расслаблению клеток гладкой мускулатуры посредством уменьшения концентрации ионов кальция в цитоплазме клетки и снижения чувствительности контрактильных белков [1]. Эффективность цГМФ приостанавливается изоэнзимами ФДЭ, катализирующими гидролиз цГМФ до неактивной формы. Ингибиторы ФДЭ могут повысить концентрацию и продлить активность внутриклеточного цГМФ, снижая таким образом тонус гладкой мускулатуры детрузора, ПЖ и уретры. До настоящего времени выявлено 11 типов ФДЭ. У человека преобладают ФДЭ 4-го и 5-го типов – в переходной зоне ПЖ, а также в мочевом пузыре и уретре [2, 3]. Оксид азота тоже может участвовать в мочеиспускании, подавляя рефлекторные проводящие пути спинного мозга и нейротрансмиссию в уретре, ПЖ, мочевом пузыре [4].

### 3.7.3. Доступные препараты

В странах Европы получили лицензию 3 селективных пероральных ингибитора ФДЭ-5 (силденафила цитрат – силденафил, тадалафил и варденафила хлорид – варденафил) для лечения эректильной дисфункции или повышенного давления в легочной артерии (силденафил и тадалафил), однако эти препараты пока еще официально не зарегистрированы для лечения СНМП у мужчин (табл. 13). Доступные ингибиторы ФДЭ-5 различаются в основном по фармакокинетическим профилям [5]. Все ингибиторы ФДЭ-5 быстро всасываются из желудочно-кишечного тракта, имеют высокий уровень связывания с белками плазмы крови, метаболизируются в основном в печени и выводятся главным образом с калом. Однако периоды их полувыведения значительно различаются. Ингибиторы ФДЭ-5 принимают по необходимости при эректильной дисфункции, однако тадалафил также зарегистрирован для ежедневного приема в низких дозах (5 мг), а не только для использования по необходимости.

**Таблица 13. Ингибиторы ФДЭ-5, лицензированные в Европе для лечения эректильной дисфункции – основные фармакокинетические свойства и дозы, применяемые в клинических исследованиях**

Препарат	$t_{max}$ , ч	$t_{1/2}$ , ч	Рекомендуемая суточная доза
Силденафил	1* (0,5–2)	3–5	1 × 25–100 мг
Тадалафил	2 (0,5–12)	17,5	1 × 2,5–20 мг
Варденафил	1*(0,5–2)	4–5	2 × 10 мг

\*Время зависит от всасывания пищи (например, более медленное всасывание и увеличение  $t_{max}$  примерно на 1 ч после приема жирной пищи).

### 3.7.4. Эффективность

При проведении ретроспективного анализа данных пациентов, страдавших эректильной дисфункцией и исходно получавших лечение силденафилом, выявлено, что ингибитор ФДЭ-5 обеспечивал статистически значимое снижение выраженности сопутствующих СНМП и повышение качества жизни, связанного с клиническими проявлениями поражения мочевого пузыря, определяемого по вопроснику IPSS [6, 7]; улучшение симптоматики в случаях СНМП не зависело от улучшения эректильной функции.

В последние годы опубликованы результаты рандомизированных плацебо-контролируемых исследований эффективности всех 3 существующих ингибиторов ФДЭ-5, в которых изучали изменение выраженности клинических проявлений IPSS,  $Q_{max}$ , PVR. Самое длительное исследование продолжалось 12 нед. Эти исследования продемонстрировали, что все ингибиторы ФДЭ-5 значительно и устойчиво снижали IPSS примерно на 17–35 % (табл. 2). Симптомы нарушения накопительной функции мочевого пузыря и нарушения мочеиспускания при лечении ингибиторами ФДЭ-5 снизились одинаково. PVR в большинстве испытаний не изменился. Показатель  $Q_{max}$  при свободной урофлоуметрии повышался в зависимости от изменения дозы (тадалафил [16]), но значительно не отличался от такового в группе плацебо (силденафил, тадалафил и варденафил). В отличие от данных доказательной медицины (УД 1b для исследований представлен в табл. 14), в 2 одноцентровых испытаниях урофлоуметрии почти у 76 % мужчин в результате перорального приема 50 или 100 г силденафила зафиксировано улучшение показателей  $Q_{max}$  и  $Q_{ave}$  ( $Q_{max}$  в среднем увеличился на 3,7–4,3 мл/с – 24–38 %) [17, 18]. В результате применения ингибиторов ФДЭ-5 отмечено значительное улучшение качества жизни по сравнению с таковым в группе плацебо.

В 3 исследованиях сравнивали эффективность ингибиторов ФДЭ-5 (силденафил, тадалафил) в сочетании с  $\alpha$ -блокаторами или без них (алфузозин или тамсулозин) [9, 12, 13]. Эти испытания прово-



дили среди небольшого числа пациентов и с небольшим периодом динамического наблюдения 6–12 нед. При сочетании препаратов зарегистрировано значительное улучшение показателей IPSS,  $Q_{\max}$  и PVR по сравнению с таковыми при использовании монотерапии каждого из препаратов (табл. 14), хотя разница между применением ингибиторов ФДЭ-5 или монотерапии  $\alpha$ -блокатором была статистически значимой только в 1 из 3 исследований [12].

**Таблица 14. Эффективность ингибиторов ФДЭ-5 при СНМП у взрослых мужчин, принимавших участие в клинических исследованиях с уровнем доказательной медицины (УД 1b)**

Исследования	Длительность, нед	Препарат, доза	Число больных	IPSS (%)	$Q_{\max}$ , мл/с	PVR, мл
McVary et al. (2007) [8]‡	12	Плацебо	180	-1,93	+0,16	-
		Силденафил 1 x 50–100 мг/сут или 50–100 мг перед половым контактом	189	-6,32*	+0,32	-
Kaplan et al. (2007) [9]‡	12	Алфузозин 1 x 10 мг/сут	20	-2,7 (-15,5%) †	+1,1 †	-23 †
		Силденафил 1 x 25 мг/сут	21	-2,0 (-16,9%) †	+0,6	-12
		Алфузозин 1 x 10 мг/сут + Силденафил 1 x 25 мг/сут	21	-4,3 (-24,1%) †	+4,3 †	-21 †
McVary et al. (2007) [10]	12	Плацебо	143	-1,7 (-9,3%)	+0,9	-2,6
		Тадалафил 1 x 5–20 мг/сут	138	-3,8 (-21,7%)*	+0,5	+1,4
Roehrborn et al. (2008) [11]	12	Плацебо	212	-2,3 (-13,3%)	+1,2	+4,81
		Тадалафил 1 x 2,5 мг/сут	209	-2,7 (-22,2%)*	+1,4	+12,1
		Тадалафил 1 x 5 мг/сут	212	-4,9 (-28,2%)*	+1,6	+6,6
		Тадалафил 1 x 10 мг/сут	216	-5,2 (-29,1%)*	+1,6	+10,6
		Тадалафил 1 x 20 мг/сут	209	-5,2 (-30,5%)*	+2,0	-4
Bechara et al. (2008) [12]	6	Тамсулозин 1 x 0,4 мг/сут	15	-6,7 † (-34,5%)	+2,1 †	-35,2 †
		Тамсулозин 1 x 0,4 мг/сут + Тадалафил 1 x 20 мг/сут	15	-9,2 † <sup>1</sup> (-47,4%)	+3,0 †	-38,7 †
Liguori et al. (2009) [13]‡	12	Алфузозин 1 x 10 мг/сут	22	-5,2 † (-27,2%)	+1,7 †	-
		Тадалафил 1 x 20 мг/каждые 2 дня	21	-1,3 (-8,4%)	+1,2 †	-
		Алфузозин 1 x 10 мг/сут + Тадалафил 1 x 20 мг/каждые 2 дня	23	+6,3 † (-41,6%)	+3,1 †	-
Porst et al. (2009) [14]‡	12	Плацебо	115	-2,1	+1,9	-6,8
		Тадалафил 1 x 2,5 мг/сут	113	-3,6*	+1,4	+8,6*
		Тадалафил 1 x 5 мг/сут	117	-4,2*	+1,7	-1,8
		Тадалафил 1 x 10 мг/сут	120	-4,7*	+1,3	+3,8
		Тадалафил 1 x 20 мг/сут	116	-4,7*	+2,0	-14
Stief et al. (2008) [15]	8	Плацебо	113	-3,6 (-20%)	+1,0	+1,92
		Варденафил 2 x 10 мг	109	-5,8 (-34,5%)*	+1,6	-1,0

‡ – В исследование включали пациентов с эректильной дисфункцией и сопутствующими СНМП; \* – статистически значимо по сравнению с плацебо ( $p < 0$ ); † – статистически значимо по сравнению с исходным значением ( $p \leq 0,05$ , индексировано, если оценивали); <sup>1</sup> – статистически значимо по сравнению с  $\alpha$ -блокатором (тамсулозин,  $p < 0,05$ ).

### 3.7.5. Переносимость и безопасность

Ингибиторы ФДЭ-5, как правило, могут вызывать головную боль, гиперемию, головокружение, диспепсию, заложенность носа, миалгию, повышенное артериальное давление, обморочное состояние, шум в ушах, конъюнктивит, нарушение зрения. Тем не менее частота возникновения побочных эффектов между отдельными ингибиторами ФДЭ-5 колеблется. Вероятность развития приапизма или острой задержки мочи считается минимальной. Ингибиторы ФДЭ-5 противопоказаны пациентам, получающим нитраты, активатор калиевых каналов или никорандил, из-за дополнительной вазодилатации, которая может вызвать снижение артериального давления, миокардиальную ишемию (у пациентов с ишемической болезнью сердца) или цереброваскулярный инсульт [5]. Кроме того, ингибиторы ФДЭ-5 нельзя назначать пациентам, принимающим  $\alpha$ -блокаторы доксазозин или terazозин, а также при нестабильной стенокардии, недавно перенесенном инфаркте миокарда или инсульте (за последние 6 мес), миокардиальной недостаточности ( $NYHA > 2$ ), гипотензии, плохо контролируемом артериальном давлении, серьезных нарушениях функций печени или почек или передней ишемической оптической нейропатии (NAION) с внезапной потерей зрительного восприятия, уже имеющегося либо возникшего после предыдущего приема ингибиторов ФДЭ-5. Применение силденафила и варденафила

также противопоказано у пациентов с пигментозной дистрофией сетчатки. Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении ингибиторов ФДЭ-5 с другими препаратами, метаболизируемыми через тот же путь печеночной элиминации (цитохром СYP3A4), что сопряжено с повышением сывороточной концентрации ФДЭ-5.

### 3.7.6. Практические вопросы

В настоящее время ингибиторы ФДЭ-5 лицензированы только для лечения эректильной дисфункции и повышенного давления в легочной артерии. Лечение других симптомов (например, СНМП у мужчин) все еще проводится в рамках исследований, и его нельзя назначать как метод стандартной терапии в клинических условиях. В данный момент не хватает длительного клинического опыта в лечении СНМП. Ценность ингибиторов ФДЭ-5 в контексте других доступных сильнодействующих лекарств (например,  $\alpha$ -блокаторов, ингибиторов 5 $\alpha$ -редуктазы или антагонистов мускариновых рецепторов) остается неясной. Информации о сочетании ингибиторов ФДЭ-5 и других препаратов для лечения СНМП недостаточно.

### 3.7.7. Рекомендации

Рекомендации	УД	СР
Ингибиторы ФДЭ-5 уменьшают СНМП средней и сильной степени выраженности	1b	
В настоящее время ингибиторы ФДЭ-5 назначаются только при эректильной дисфункции, гипертензии легочной артерии и в клинических испытаниях по поводу СНМП		A

УД — уровень доказательности; СР — степень рекомендации.

### 3.7.8. Литература

1. Kedia GT, Uckert S, Jonas U et al. The nitric oxide pathway in the human prostate: clinical implications in men with lower urinary tract symptoms. *World J Urol* 2008 Dec;26(6):603–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18607596>
2. Uckert S, Kothe A, Jonas U et al. Characterization and functional relevance of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes of the human prostate. *J Urol* 2001 Dec;166(6):2484–90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11696815>
3. Uckert S, Oelke M, Stief CG et al. Immunohistochemical distribution of cAMP- and cGMPphosphodiesterase (PDE) isoenzymes in the human prostate. *Eur Urol* 2006 Apr;49(4):740–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16460876>
4. Andersson KE, Persson K. Nitric oxide synthase and the lower urinary tract: possible implications for physiology and pathophysiology. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1995;175:43–53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8771275>
5. Wright PJ. Comparison of phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors. *Int J Clin Pract* 2006 Aug;60(8):967–75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16780568>
6. Sairam K, Kulinskaya E, McNicholas TA et al. Sildenafil influences lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2002 Dec;90(9):836–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12460342>
7. Mulhall JP, Guhring P, Parker M et al. Assessment of the impact of sildenafil citrate on lower urinary tract symptoms in men with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2006 Jul;3:662–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16839322>
8. McVary KT, Monnig W, Camps JL Jr et al. Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind trial. *J Urol* 2007 Mar;177(3):1071–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296414>
9. Kaplan SA, Gonzalez RR, Te AE. Combination of alfuzosin and sildenafil is superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *Eur Urol* 2007 Jun;51(6):1717–23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17258855>
10. McVary KT, Roehrborn CG, Kaminetsky JC et al. Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2007 Apr;177(4):1401–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382741>
11. Roehrborn CG, McVary KT, Elion-Mboussa A et al. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study. *J Urol* 2008 Oct;180(4):1228–34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18722631>

12. Bechara A, Romano S, Casabí A et al. Comparative efficacy assessment of tamsulosin vs. tamsulosin plus tadalafil in the treatment of LUTS/BPH. Pilot study. J Sex Med 2008 Sep;5(9):2170–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18638006>
13. Liquori G, Trombetta C, De Giorgi G et al. Efficacy and safety of combined oral therapy with tadalafil and alfuzosin: an integrated approach to the management of patients with lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. Preliminary report. J Sex Med 2009 Feb;6(2):544–52.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19138360>
14. Porst H, McVary KT, Montorsi F et al. Effects of once-daily tadalafil on erectile function in men with erectile dysfunction and sign and symptoms of benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 2009 Oct;56(4):727–35.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19409693>
15. Stief CG, Porst H, Neuser D et al. A randomised, placebo-controlled study to assess the efficacy of twice-daily vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 2008 Jun;53(6):1236–44.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18281145>
16. Roehrborn CG, Kaminetsky JC, Auerbach SM et al. Changes in peak urinary flow and voiding efficiency in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia during once daily tadalafil treatment. BJU Int 2010 Feb;105(4):502–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19732051>
17. Guler C, Tuzel E, Dogantekin E et al. Does sildenafil affect uroflowmetry values in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic enlargement? Urol Int 2008;80(2):181–5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18362490>
18. Guven EO, Balbay MD, Mete K et al. Uroflowmetric assessment of acute effects of sildenafil on the voiding of men with erectile dysfunction and symptomatic benign prostatic hyperplasia. Int Urol Nephrol 2009;41(2):287–92.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18649004>

### 3.8. Другие препараты нового поколения

Ряд препаратов нового поколения в настоящее время используют в рамках клинических испытаний (2–3-фазные испытания), однако ни один из них пока не лицензирован для лечения СНМП у мужчин. Новые препараты направлены на лечение:

- ПЖ (антагонисты рилизинг-гормона гонадотропина, антагонисты рецепторов эстрогена, препараты, индуцирующие апоптоз, вакцины, агонисты витамина D или андрогенозаместительная терапия);
- мочевого пузыря (агонисты  $\beta_3$ -адренорецепторов);
- нервной системы (нейромышечные блокирующие препараты, антагонисты рецепторов тахикина).

Опубликованные данные о лечении этими препаратами являются предварительными и немногочисленными. В связи с этим данные препараты нового поколения не были включены в дальнейшие исследования, однако будет проведена повторная их оценка для включения в обновленное издание «Клинических рекомендаций по лечению СНМП у мужчин».

## 4. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

### 4.1. Трансуретральная резекция и трансуретральная инцизия предстательной железы

#### 4.1.1. Механизм действия

Трансуретральная резекция ПЖ (ТУРПЖ) впервые была выполнена в 1932 г. Несмотря на то что с того времени существенно изменился материал, используемый при операции, основные принципы ТУРПЖ остались прежними. На сегодняшний день удаление ткани переходной зоны ПЖ все еще выполняется, во-первых, для уменьшения выраженности доброкачественной простатической обструкции, во-вторых, с целью снижения выраженности СНМП.

ТУРПЖ все еще считается золотым стандартом лечения доброкачественной простатической обструкции при объеме ПЖ, равном 30–80 мл. Тем не менее в литературе отсутствуют точные данные по поводу максимального предельного объема ПЖ, при котором еще можно выполнить ТУРПЖ. Представленные выше пороговые значения отражают мнение группы экспертов по разработке клинических рекомендаций о том, что данные значения зависят от опыта хирурга, скорости выполнения резекции и размеров резектоскопа.

В последнее десятилетие отмечается тенденция к снижению частоты проведения ТУРПЖ. В 1991 г. в США ТУРПЖ составляла 81 % всех операций, выполняемых по поводу ДГПЖ. К 2005 г.

данный показатель снизился до 39 %, что было обусловлено уменьшением числа проводимых операций и появлением новых минимально инвазивных методов [1].

Трансуретральная инцизия ПЖ (ТУИПЖ) впервые была описана Orandi в 1969 г. ТУИПЖ снижает выраженность доброкачественной простатической обструкции за счет рассечения тканей в области внутреннего отверстия мочеиспускательного канала и не сопровождается удалением тканей. Эта методика на какое-то время была забыта, а затем снова стала актуальной. На данный момент она может быть использована вместо ТУРПЖ в качестве метода выбора при лечении доброкачественного увеличения ПЖ у определенной группы пациентов, особенно при объеме ПЖ, не превышающем 30 мл, и при отсутствии средней доли ПЖ.

#### **4.1.2. Оперативный прием**

При ТУРПЖ гиперплазированная ткань переходной зоны ПЖ иссекается эндоскопически с помощью специальных резектоскопов и режущих петель, при этом деструкции подвергаются небольшие участки железы, которые удаляются из мочевого пузыря по окончании операции. Иссечение тканей ПЖ и коагуляция кровеносных сосудов возможны благодаря пропусканию электрического тока по режущим петлям. При ТУИПЖ для снижения уретрального сопротивления (доброкачественной простатической обструкции) в паренхиме и капсуле ПЖ делается 1 или 2 разреза. Эта методика имеет несколько авторских модификаций. При односторонней методике разрез чаще всего проводится в зоне ПЖ, соответствующей 6 ч по циферблату, а при билатеральной методике – в зоне, соответствующей 5 и 7 ч.

Перед выполнением ТУРПЖ и ТУИПЖ следует провести курс лечения, направленный на устранение инфекции мочевыводящих путей (ИМП) [2, 3]. Эффективность рутинного использования антибиотиков в профилактических целях при ТУРПЖ была оценена в ходе множества рандомизированных клинических исследований (РКИ). В ходе 3 систематических обзоров результатов РКИ были получены сходные данные, свидетельствующие в пользу назначения антибиотиков в профилактических целях [4–6]. Профилактическое назначение антибиотиков существенно снижает риск развития бактериурии, лихорадки, сепсиса и необходимость дополнительного использования антибактериальных препаратов после ТУРПЖ. Также следует отметить, что эффективность профилактических мероприятий при назначении антибиотиков в виде короткого курса, по-видимому, выше, чем эффективность данных мероприятий при однократном введении препарата [4]. Тем не менее требуются дополнительные исследования, для того чтобы окончательно определить оптимальную схему назначения антибактериальных препаратов и установить экономическую целесообразность применения антибактериальной профилактики при ТУРПЖ.

#### **4.1.3. Эффективность**

##### *Снижение выраженности симптомов*

По результатам исследований, в ходе которых за пациентами проводилось длительное наблюдение в течение 8–22 лет, было установлено, что ТУРПЖ дает длительно сохраняющийся эффект. Аналогичные данные, касающиеся длительности эффекта при использовании других методов лечения доброкачественной простатической обструкции, отсутствуют [7]. В ходе одного из исследований со средним периодом наблюдения, равным 13 годам, было выявлено, что после ТУРПЖ у пациентов отмечались существенное и долгосрочное снижение выраженности большинства симптомов и улучшение показателей уродинамики. Также было установлено, что субъективные и объективные неблагоприятные результаты лечения в большей степени оказались следствием снижения сократительной способности детрузора, чем сохранения доброкачественной простатической обструкции [8]. По данным исследования, в котором принимали участие 577 мужчин, после ТУРПЖ отмечались отличные функциональные результаты лечения, при этом после 10 лет наблюдений средний показатель IPSS составил 4,9, а среднее значение качества жизни равнялось 1,2 [9]. В ходе метаанализа результатов 29 РКИ было выявлено, что после ТУРПЖ выраженность СНМП снижалась в среднем на 70,6 % (95 % доверительный интервал – ДИ 66,4–75,5) [10].

##### *РКИ по сравнению ТУИПЖ и ТУРПЖ*

На сегодняшний день проведено 11 РКИ, в ходе которых сравнивали показатели эффективности ТУИПЖ и ТУРПЖ [10–14] (табл. 15). В ходе данных исследований оценивалась выраженность одних и тех же СНМП у пациентов с небольшим объемом ПЖ (< 20–30 мл) и отсутствием средней ее доли [10–14]. Результаты исследований представлены ниже.

**Урофлоуметрия.** Среднее увеличение показателя  $Q_{\max}$  после ТУРПЖ равнялось 125 %, при этом абсолютное увеличение показателя в среднем составляло +9,7 мл/с (95 % ДИ 8,6–11,2) [10]. По данным всех РКИ, в которых сравнивали эффективность ТУИПЖ и ТУРПЖ через 12 мес после операции, было установлено, что средние показатели  $Q_{\max}$  после ТУИПЖ были ниже, чем таковые после ТУРПЖ, при этом суммарный показатель  $Q_{\max}$  в среднем увеличивался на 70 % (95 % ДИ 27–112) [10, 13].

**PVR.** После ТУРПЖ отмечалось снижение PVR на 60,5 % по сравнению с исходным показателем до операции (95 % ДИ 48–71) [10]. Показатели PVR после ТУИПЖ в разных исследованиях варьировали, однако всегда были выше, чем таковые после ТУРПЖ [10, 13].

**Частота повторного лечения.** Частота выполнения повторных операций на ПЖ (обычно ТУРПЖ) обычно постоянна, и за год в среднем проводится 1–2 % пациентам, ранее перенесшим оперативное вмешательство. В ходе обзора 29 РКИ было установлено, что в течение 16 мес после выполнения операции повторное лечение проводится в 2,6 % случаев (95 % ДИ 0,5–4,7) [10]. По данным широкомасштабного исследования ( $n = 20\,671$ ), в ходе которого оценивалась эффективность ТУРПЖ, проведенных в Австрии, было отмечено, что повторная операция (в том числе ТУРПЖ, уретротомия и рассечение шейки мочевого пузыря) в течение 1 года была проведена 5,8 % больных, в течение 5 лет – 12,3 %, а в течение 8 лет – 14,7 % [14]. Частота выполнения повторных ТУРПЖ за те же периоды составила 2,9, 5,8 и 7,4 % соответственно [14]. По данным РКИ, повторное лечение чаще назначалось после осуществления ТУИПЖ (17,5 % наблюдений), чем после выполнения ТУРПЖ (9 %) [13].

#### **4.1.4. Переносимость и безопасность**

##### *Интра- и периоперационные осложнения*

За последние десятилетия летальность после простатэктомии существенно снизилась и на сегодняшний день не превышает 0,25 % [10, 15, 16]. По данным последнего исследования, в котором приняли участие 10 564 пациента, перенесших ТУРПЖ, летальность в периоперационном периоде (в течение первых 30 дней) составила 0,1 % [17]. Риск развития пострезекционного синдрома (ТУР-синдром) за последние десятилетия также снизился и сегодня не превышает 1,1 % [10, 16]. К факторам риска развития ТУР-синдрома относятся повышенная кровоточивость с открытием венозных синусов, продолжительная операция, ПЖ крупных размеров, а также табакокурение в анамнезе [17]. Случаев развития ТУР-синдрома после ТУИПЖ не зарегистрировано. По данным 29 РКИ, переливание крови требовалось 8,4 % пациентов, перенесших ТУРПЖ (95 % ДИ 3,9–13,4) [10]. По современным сведениям, касающимся 10 564 пациентов, перенесших ТУРПЖ, кровотечение, требующее проведения гемотрансфузии, отмечалось в 2,9 % случаев. Риск развития кровотечения при ТУИПЖ незначителен [10].

##### *Отдаленный риск летального исхода*

Команда ученых под руководством Roos впервые предположила, что отдаленный риск летального исхода после ТУРПЖ может быть выше, чем после открытой операции [15]. Тем не менее аналогичных исследований другими учеными не проводилось [18–20]. Недавно были получены данные (20 671 пациент после ТУРПЖ и 2452 – после открытой простатэктомии), свидетельствующие в пользу того, что риск развития инфаркта миокарда в течение 8 лет после выполнения открытой простатэктомии (4,9 %) и ТУРПЖ (4,8 %) идентичен. Практически одинаковыми также оказались показатели летальности через 90 дней (0,7 % против 0,9 %), 1 год (2,8 % против 2,7 %), 5 лет (12,7 % против 11,8 %) и 8 лет (20 % против 20,9 %) после операции [14].

##### *Отдаленные осложнения*

**Недержание мочи.** Средний риск развития послеоперационного стрессового недержания мочи колеблется от 1,8 % после ТУИПЖ до 2,2 % – после ТУРПЖ [1–6, 13, 15]. В ходе метаанализа результатов 3 исследований, посвященных проблеме недержания мочи, было установлено, что существенных различий между группой больных, которым была выполнена ТУИПЖ, и группой пациентов, подвергшихся ТУРПЖ, не было. Однако следует отметить, что частота недержания мочи после ТУИПЖ была несколько ниже, чем после ТУРПЖ [13].

**Задержка мочи и ИМП.** По данным последнего метаанализа, существенных различий в частоте развития задержки мочи и ИМП после ТУРПЖ и ТУИПЖ не отмечено [13].

**Стеноз шейки мочевого пузыря и стриктура уретры.** Риск развития стриктур уретры после ТУРПЖ составляет 3,8 % (95 % ДИ 1,7–5,8), после ТУИПЖ – 4,1 % [10]. Риск возникновения стеноза шейки мочевого пузыря после ТУРПЖ равняется 4,7 % (95 % ДИ 0,3–9,2) [10]. По данным систематического обзора, суммарная частота появления стриктур после ТУИПЖ составляет 8,7 %, однако о частоте развития уретральных стриктур и стеноза шейки мочевого пузыря в отдельности не сообщается [13].

**Половая функция.** Резекция/деструкция шейки мочевого пузыря может сопровождаться ретроградной эякуляцией. Данное осложнение отмечается в 65,4 % (95 % ДИ 53,4–77,5) случаев после выполнения ТУРПЖ и в 18,2 % – после ТУИПЖ [10]. Уже давно имеются противоречия относительно влияния простатэктомии, в частности, ТУРПЖ, на риск развития эректильной дисфункции. Только в одном РКИ, где сравнивали исходы ТУРПЖ и ДН, было показано, что риск развития эректильной дисфункции в течение

2,8 года после осуществления ТУРПЖ или установления ДН за больным без проведения каких-либо вмешательств идентичен (19 % против 21 % соответственно) [21]. По данным анализа результатов других 29 РКИ, частота возникновения эректильной дисфункции после ТУРПЖ равняется 6,5 % (95 % ДИ 0,2–12,7 %) [10]. Часто отмечаемое увеличение частоты развития эректильной дисфункции после ТУРПЖ, по-видимому, в большей степени обусловлено наличием предрасполагающих факторов (например, возраст), чем повреждениями во время выполнения ТУРПЖ.

#### **4.1.5. Практические вопросы**

ТУРПЖ и ТУИПЖ являются методами, эффективными при первичном лечении доброкачественной простатической обструкции, доброкачественного увеличения ПЖ, а также СНМП средней или сильной степени выраженности. Выбор метода лечения (ТУРПЖ или ТУИПЖ) должен в первую очередь основываться на объеме ПЖ. При объеме ПЖ < 30 мл предпочтительна ТУИПЖ, а при объеме 30–80 мл – ТУРПЖ. Преимуществами ТУИПЖ являются низкий риск возникновения кровотечений, небольшая продолжительность операции, отсутствие риска развития ТУР-синдрома, меньшая потребность и более короткий курс промываний мочевого пузыря, низкая вероятность появления ретроградной эякуляции, а также более короткие периоды катетеризации и госпитализации. К недостатку ТУИПЖ относится более высокий риск развития рецидива и необходимости проведения дополнительной операции.

#### **4.1.6. Модификации трансуретральной резекции предстательной железы – биполярная резекция предстательной железы**

##### **4.1.6.1. Механизм действия**

Одним из наиболее важных недавних усовершенствований методики проведения ТУРПЖ является внедрение плазмакинетической биполярной технологии (В-ТУРПЖ). На сегодняшний день существует 5 типов устройств для проведения биполярной резекции: плазмакинетическая система (Gugus), система Vista Coblation/CTR – контролируемая резекция тканей (АСМІ – не применяется), система ТУРПЖ в физиологическом растворе – TURis (Olympus), системы Karl Storz и Wolf [22]. Системы отличаются способом распространения биполярных токов, с помощью которых достигается плазмакинетический эффект.

##### **4.1.6.2. Оперативный прием**

Методика удаления тканей ПЖ при В-ТУРПЖ идентична таковой при монополярной ТУРПЖ. Отличием В-ТУРПЖ от ТУРПЖ является использование специальной резектоскопической петли, которая содержит как активный, так и возвратный электрод. В результате этого появляется возможность выполнять электрохирургическое удаление тканей в токопроводящем физиологическом растворе. При пропускании высокочастотного тока по петле возникает разогревание физиологического раствора вокруг нее до температуры кипения. Образующиеся пузыри создают условия высокого электрического сопротивления; благодаря разности потенциалов между электродом и физиологическим раствором формируется электрическая дуга. Петля воздействует на ткани опосредованно с помощью теплового излучения, создаваемого электрической дугой. В результате этого становится возможным выполнять как резекцию, так и коагуляцию. В данном случае, так же как и при других эндоскопических операциях, ИМП следует лечить до операции, кроме того, рекомендуется проведение курса антибиотикотерапии в целях профилактики.

##### **4.1.6.3. Эффективность**

Эффективность биполярной ТУРПЖ была продемонстрирована в ходе исследований серии случаев и РКИ. Важная информация об эффективности биполярной ТУРПЖ была получена при проведении 3 систематических обзоров [23–25]. После выполнения монополярной и биполярной ТУРПЖ отмечались практически идентичные изменения показателей  $Q_{\max}$  (10,5 мл/с против 10,8 мл/с) и AUA-SS/IPSS (–15,2 против –15,1) [23].

Информация об отдаленных результатах В-ТУРПЖ все еще ожидается. По данным РКИ, в ходе которого наблюдение за пациентами, перенесшими В-ТУРПЖ, в среднем длилось в течение 18,3 мес, было установлено, что после осуществления резекции с использованием плазмакинетической системы повторная операция требовалась в 4,1 % случаев, а после выполнения обычной ТУРПЖ – в 2,1 % [26]. В ходе недавнего исследования с периодом наблюдения, равным 3 года, было выявлено, что положительный эффект длительно сохраняется как после биполярной, так и после монополярной резекции, при этом показатели IPSS составляют 6,8 и 6,2, а показатели  $Q_{\max}$  – 20,5 и 21,5 мл/с соответственно [27].

##### **4.1.6.4. Переносимость и безопасность**

Суммарная частота развития осложнений после В-ТУРПЖ была существенно ниже, чем после монополярной ТУРПЖ (28,6 % против 15,5 %) [23]. Основными преимуществами В-ТУРПЖ являются менее выраженная кровопотеря и меньшая частота возникновения послеоперационных тромбозов и гемотрансфузий. Биполярная ТУРПЖ по сравнению с монополярной ТУРПЖ характеризовалась сокращением

периода послеоперационной катетеризации больных и времени пребывания их в стационаре. Считается, что это обусловлено снижением частоты развития кровотечений и уменьшением объема кровопотери за счет коагуляционных свойств В-ТУРПЖ. Послеоперационные нарушения накопительной функции мочевого пузыря, в частности, дизурия, после выполнения В-ТУРПЖ отмечались реже, чем после монополярной ТУРПЖ. Тем не менее в большинстве случаев данные различия не являлись статистически достоверными [23].

Случаев развития ТУР-синдрома после В-ТУРПЖ не зафиксировано. Этого удалось достичь благодаря использованию физиологического раствора в качестве ирригационной жидкости и снижению скорости ее абсорбции [23, 24]. По данным некоторых исследований, частота развития стриктур уретры после В-ТУРПЖ выше, чем при монополярной ТУРПЖ; при этом предрасполагающими факторами могут являться более крупный размер резектоскопа (27F), тип возвратного электрода и более высокая плотность тока [22]. Тем не менее, по самым последним данным, полученным в ходе систематического обзора РКИ, различия между монополярной и биполярной ТУРПЖ не являются статистически значимыми (1,7 % против 2,4 % соответственно,  $p = 0,280$ ) [24]. Как бы то ни было, следует иметь в виду, что данные результаты могут измениться после проведения более широкомасштабных или более длительных исследований. Что касается половой функции, то частота возникновения ретроградной эякуляции (57 % против 60 %) [24] и эректильной дисфункции (в обоих случаях имела место приблизительно у 14% пациентов) [23] существенно не отличается после выполнения В-ТУРПЖ и монополярной ТУРПЖ.

#### 4.1.6.5. Практические вопросы

В-ТУРПЖ служит приемлемой альтернативой монополярной ТУРПЖ при лечении пациентов с доброкачественной простатической обструкцией, доброкачественным увеличением ПЖ и СНМП, при этом метод обладает такой же эффективностью, как и монополярная ТУРПЖ, но в отличие от последней характеризуется более низким риском развития осложнений. Более того, отмечена высокая безопасность В-ТУРПЖ, благодаря которой имеется значительный резерв времени, который можно использовать для обучения и подготовки урологов-ординаторов. Тем не менее на сегодняшний день практически отсутствует информация об отдаленных результатах лечения с помощью В-ТУРПЖ, в результате чего невозможно должным образом оценить длительность послеоперационного эффекта и установить преимущества В-ТУРПЖ над монополярной ТУРПЖ. При выборе В-ТУРПЖ следует учитывать такие факторы, как наличие соответствующего оборудования для проведения операции, опыт хирурга и предпочтение пациента.

#### 4.1.7. Рекомендации

Рекомендации	УД	СР
Монополярная ТУРПЖ на сегодняшний день является стандартным методом лечения пациентов с увеличенной ПЖ, размеры которой составляют 30–80 мл, доброкачественной простатической обструкцией и СНМП умеренной и сильной степени выраженности. После выполнения монополярной ТУРПЖ частота достижения субъективных и объективных улучшений состояния пациентов выше, чем при медикаментозном или малоинвазивном лечении. Тем не менее частота развития осложнений после монополярной ТУРПЖ выше, чем после ТУИПЖ, биполярной ТУРПЖ, медикаментозного лечения или после других минимально инвазивных манипуляций	1a	A
Ближайшие результаты лечения при биполярной ТУРПЖ сравнимы с таковыми при монополярной ТУРПЖ	1a	A
ТУИПЖ является методом выбора при оперативном лечении пациентов с доброкачественной простатической обструкцией, СНМП и увеличенной ПЖ, объем которой (при отсутствии средней доли) составляет < 30 мл	1a	A

УД – уровень доказательности; СР – степень рекомендации.

**Таблица 15. Эффективность ТУРПЖ или ТУИПЖ по данным исследований с УД 1 и длительностью наблюдения 12 или 24 мес. Абсолютные и относительные изменения выраженности симптомов (шкалы Madson–Iverson или IPSS) и  $Q_{max}$  при сравнении показателей с исходными значениями**

Исследования	Операция	Число больных	Снижение выраженности симптомов к 12-му месяцу		$Q_{max}$ к 12-му месяцу, мл/с		Частота проведения гемотрансфузий, %	Частота выполнения повторных операций к 12-му месяцу, %	УД
			абс.	%	абс.	%			
Dorflinger et al. (1992) [28]	ТУРПЖ	31	-11,61	-88 <sup>1</sup>	+22,9 <sup>1,2</sup>	+294 <sup>1,2</sup>	13	3,2 <sup>2</sup>	1b
	ТУИПЖ	29	-12,61	-85 <sup>1</sup>	+16,3 <sup>1</sup>	+223 <sup>1</sup>	03	20,7	

Jahson et al. (1998) [29]	ТУРПЖ	43	-13 <sup>1</sup>	-82 <sup>1</sup>	+19,5 <sup>1,2</sup>	+229 <sup>1,2</sup>	2,4	7,12	1b
	ТУИПЖ	42	-11,8 <sup>1</sup>	-77 <sup>1</sup>	+13,8 <sup>1</sup>	+148 <sup>1</sup>	0	23,2	
Riehmman et al. (1995) [30]	ТУРПЖ	61	-9,5 <sup>1</sup>	-67 <sup>1</sup>	Значимых различий между группами не выявлено			16	1b
	ТУИПЖ	56	-10 <sup>1</sup>	-63 <sup>1</sup>				23	
Saporta et al. (1996) [31]	ТУРПЖ	20	-9,4 <sup>1</sup>	-63 <sup>1</sup>	+17,3 <sup>1</sup>	+266 <sup>1</sup>		0 <sup>2</sup>	1b
	ТУИПЖ	20	-9,3 <sup>1</sup>	-64 <sup>1</sup>	+14,6 <sup>1</sup>	+197 <sup>1</sup>		15	
Soonwalla et al. (1992) [32]	ТУРПЖ	110			+20,1 <sup>1</sup>	+251 <sup>1</sup>	34,5		1b
	ТУИПЖ	110			+19,5 <sup>1</sup>	+246 <sup>1</sup>	03		
Ткоocz et al. (2002) [12]	ТУРПЖ	50	-12*1	-70*	6,9*1	+2551			1b
	ТУИПЖ	50	-13*1	-77*	7,6*1	+2221			
Lourenco et al. (2009) [33]	ТУРПЖ	345	Значимых различий между группами не выявлено		Значимых различий между группами не выявлено		28,3	7,2 <sup>2</sup>	1a
	ТУИПЖ	346					1,1 <sup>3</sup>	18	
Yang et al. (2001) [11]	ТУРПЖ	403	-131	-11,2--13	-63--82	+17,3--22,9 <sup>2</sup>	25,1	5,5	1a
	ТУИПЖ	392	-131	-10--13,5	-63--83	+13,8--16,3	0,87 <sup>3</sup>	9,3	

\*Через 24 мес после операции; <sup>1</sup>статистически значимое различие по сравнению с исходным уровнем; <sup>2</sup>статистически значимо, свидетельствует в пользу ТУРПЖ; <sup>3</sup>статистически значимо, свидетельствует в пользу ТУИПЖ.

#### 4.1.8. Литература

- Yu X, Elliott SP, Wilt TJ et al. Practice patterns in benign prostatic hyperplasia surgical therapy: the dramatic increase in minimally invasive technologies. J Urol 2008 Jul;180(1):241–5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18499180>
- Elmalik EM, Ibrahim AI, Gahli AM et al. Risk factors in prostatectomy bleeding: preoperative urinary tract infection is the only reversible factor. Eur Urol 2000 Feb;37(2):199–204.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10705199>
- Scholz M, Luftenegger W, Harmuth H et al. Single-dose antibiotic prophylaxis in transurethral resection of the prostate: a prospective randomized trial. Br J Urol 1998 Jun;81(6):827–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9666765>
- Berry A, Barratt A. Prophylactic antibiotic use in transurethral prostatic resection: a meta-analysis. J Urol 2002 Feb;167(2 Pt 1):571–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11792921>
- Qiang W, Jianchen W, MacDonald R et al. Antibiotic prophylaxis for transurethral prostatic resection in men with preoperative urine containing less than 100,000 bacteria per ml: a systematic review. J Urol 2005 Apr;173(4):1175–81.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758736>
- Bootsma A, Laguna Pes M, Geerlings S et al. Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic review. Eur Urol 2008 Dec;54(6):1270–86.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423974>
- Reich O, Gratzke C, Stief CG. Techniques and long-term results of surgical procedures for BPH. Eur Urol 2006 Jun;49(6):970–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16481092>
- Thomas AW, Cannon A, Bartlett E et al. The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: minimum 10-year urodynamic followup of transurethral resection of prostate for bladder outlet obstruction. J Urol 2005 Nov;174(5):1887–91.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16217330>
- Varkarakis J, Bartsch G, Horninger W. Long-term morbidity and mortality of transurethral prostatectomy: a 10-year follow-up. Prostate 2004 Feb;58(3):248–51.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14743463>
- Madersbacher S, Marberger M. Is transurethral resection of the prostate still justified? Br J Urol 1999 Feb;83(3):227–37.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10233485>
- Yang Q, Peters TJ, Donovan JL et al. Transurethral incision compared with transurethral resection of the prostate for bladder outlet obstruction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Urol 2001 May;165(5):1526–32.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11342911>



12. Tkocz M, Praisner A. Comparison of long-term results of transurethral incision of the prostate with transurethral resection of the prostate, in patients with benign prostatic hypertrophy. *Neurourol Urody* 2002;21(2):112–6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11857663>
13. Lourenco T, Armstrong N, N'Dow J et al. Systematic review and economic modelling of effectiveness and cost utility of surgical treatments for men with benign prostatic enlargement. *Health Technol Assess* 2008 Nov;12(35):1–146.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19032882>
14. Madersbacher S, Lackner J, Brossner C et al. Reoperation, myocardial infarction and mortality after transurethral and open prostatectomy: a nation-wide, long-term analysis of 23,123 cases. *Eur Urol* 2005 Apr;47(4):499–504.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15774249>
15. Roos NP, Wennberg JE, Malenka DJ et al. Mortality and reoperation after open and transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1989 Apr;320(17):1120–4.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2469015>
16. Rassweiler J, Teber D, Kuntz R et al. Complications of transurethral resection of the prostate (TURP – incidence, management, and prevention). *Eur Urol* 2006 Nov;50(5):969–79.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469429>
17. Hahn RG. Smoking increases the risk of large scale fluid absorption during transurethral prostatic resection. *J Urol* 2001 Jul;166(1):162–5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11435847>
18. Holman CD, Wisniewski ZS, Semmens JB et al. Mortality and prostate cancer risk in 19,598 men after surgery for benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 1999 Jul;84(1):37–42.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10444122>
19. Hahn RG, Farahmand BY, Hallin A et al. Incidence of acute myocardial infarction and cause-specific mortality after transurethral treatments of prostatic hypertrophy. *Urology* 2000 Feb;55(2):236–40.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10688086>
20. Shalev M, Richter S, Kessler O et al. Long-term incidence of acute myocardial infarction after open and transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1999 Feb;161(2):491–3.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9915433>
21. Wasson JH, Reda DJ, Bruskewitz RC et al. A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. The Veterans Affairs Cooperative Study Group on Transurethral Resection of the Prostate. *New Engl J Med* 1995 Jan;332(2):75–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7527493>
22. Rassweiler J, Schlze M, Stock C et al. Bipolar transurethral resection of the prostate – technical modifications and early clinical experience. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2007;16(1):11–21.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17365673>
23. Issa MM. Technological advances in transurethral resection of the prostate: bipolar versus monopolar TURP. *J Endourol* 2008 Aug;22(8):1587–95.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18721041>
24. Mamoulakis C, Trompeter M, de la Rosette J. Bipolar transurethral resection of the prostate: the 'golden standard' reclaims its leading position. *Curr Opin Urol* 2009 Jan;19(1):26–32.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19057207>
25. Mamoulakis C, Ubbink DT, de la Rosette J. Bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostate: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Urol* 2009 Nov;56(5):798–809.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19595501>
26. Tefekli A, Muslumanoglu AY, Baykal M et al. A hybrid technique using bipolar energy in transurethral prostate surgery: a prospective, randomized comparison. *J Urol* 2005 Oct;174(4):1339–43.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145415>
27. Autorino R, De Sio M, D'Armiento M. Bipolar plasmakinetic technology for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: evidence beyond marketing hype? *BJU Int* 2007 Nov;100(5):983–5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17578467>
28. Dorflinger T, Jensen FS, Krarup T et al. Transurethral prostatectomy compared with incision of the prostate in the treatment of prostatism caused by small benign prostate glands. *Scand J Urol Nephrol* 1992; 26(4):333–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1284003>
29. Jahnson S, Dalen M, Gustavsson G et al. Transurethral incision versus resection of the prostate for small to medium benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol* 1998 Feb;81(2):276–81.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9488072>

30. Riehm M, Knes JM, Heisey D et al. Transurethral resection versus incision of the prostate: a randomized, prospective study. *Urology* 1995 May;45(5):768–75.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7538238>
31. Saporta L, Aridogan IA, Erlich N et al. Objective and subjective comparison of transurethral resection, transurethral incision and balloon dilatation of the prostate. A prospective study. *Eur Urol* 1996;29(4):439–45.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8791051>
32. Soonawalla PF, Pardani DS. Transurethral incision versus transurethral resection of the prostate. A subjective and objective analysis. *Br J Urol* 1992 Aug;70(2):174–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1382793>
33. Lourenco T, Shaw M, Fraser C et al. The clinical effectiveness of transurethral incision of the prostate: a systematic review of randomised controlled trials. *World J Urol* 2010 Feb;28(1):23–32.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20033744>

## 4.2. Открытая простатэктомия

### 4.2.1. Механизм действия

Открытая простатэктомия является самым древним хирургическим методом лечения доброкачественного увеличения ПЖ. Энуклеацию аденом ПЖ, вызывающих обструкцию уретры, проводят при помощи указательного пальца, в результате чего достигается беспрепятственное мочеиспускание. Операцию выполняют через мочевого пузырь (операция Фрейера) или со стороны передних отделов капсулы ПЖ (операция Миллина).

### 4.2.2. Оперативный прием

#### *Показания к операции*

Наиболее распространенным показанием к оперативному лечению является наличие беспокоящих больного СНМП, устойчивых к медикаментозному лечению [1, 2]. К осложнениям ДГПЖ / доброкачественного увеличения ПЖ / доброкачественной простатической обструкции, являющимся абсолютными показаниями к операции, относятся:

- устойчивая к медикаментозному лечению задержка мочи;
- рецидивирующая ИМП;
- рецидивирующая гематурия, устойчивая к медикаментозному лечению с помощью ингибиторов 5 $\alpha$ -редуктазы;
- почечная недостаточность, развившаяся вследствие доброкачественного увеличения ПЖ / доброкачественной простатической обструкции;
- камни в мочевом пузыре.

Увеличенный PVR также может рассматриваться в качестве показания к оперативному лечению. Тем не менее существует индивидуальная вариабельность параметров, поэтому минимальное значение PVR, при котором возникает необходимость в оперативном лечении, точно не установлено. К прогностически значимым параметрам, влияющим на исход простатэктомии, относятся выраженность СНМП, степень беспокойства, которое они доставляют пациенту, и наличие/отсутствие доброкачественной простатической обструкции.

#### *Ход операции*

Трансуретральный баллонный катетер вводят в уретру, после чего мочевого пузырь наполняют физиологическим раствором. Доступ к мочевому пузырю или передней поверхности капсулы ПЖ осуществляют через срединный или поперечный разрез в надлобковой области.

#### *Чреспузырная операция (метод Фрейера)*

В передней стенке мочевого пузыря выполняется поперечный разрез. Хирург вводит указательный палец в уретру и с помощью усилия, направленного в сторону лобкового симфиза, разрывает слизистую оболочку уретры. В результате этого становится видимым уровень между хирургической капсулой и аденомой. Аденому ПЖ тупым способом с помощью пальца отделяют от капсулы. Во избежание повреждения сфинктера уретры при выполнении манипуляций в области ее верхушки следует соблюдать особую осторожность. На задние углы полости и задний край наносятся гемостатические швы, при этом необходимо соблюдать осторожность, чтобы не прошить устья мочеточников. В послеоперационном периоде гемостаз контролируется с помощью тампонады и/или натяжения с помощью крупного баллонного катетера. Для обеспечения должного дренирования устанавливают трансуретральный и надлобковый катетеры.

#### *Транскапсулярная операция (метод Миллина)*

Передняя капсула ПЖ разрезается в поперечном направлении, после чего аденомы удаляют тупым способом с помощью ножниц и указательного пальца. Необходимо соблюдать осторожность при отделении тканей уретры. В большинстве случаев хирурги также выполняют резекцию заднего участка шейки мо-

чевого пузыря, что в дальнейшем позволяет избежать формирования стриктур шейки мочевого пузыря. Капсула ПЖ зашивается после введения дренажного трансуретрального баллонного катетера.

#### *Антибактериальная терапия в периоперационном периоде*

Лечение ИМП (при их наличии) осуществляется до операции [10, 11]. Рутинное использование антибиотиков в профилактических целях на сегодняшний день является предметом споров. Тем не менее данные препараты рекомендуются назначать пациентам, у которых катетеризация была выполнена до оперативного лечения.

#### **4.2.3. Эффективность**

Открытая простатэктомия является методом выбора при лечении пациентов с выраженным увеличением ПЖ (> 80–100 мл). Она также показана при возникновении сопутствующих осложнений, таких как наличие крупных камней в мочевом пузыре или мочепузырных дивертикулов [4–6]. В ходе 3 недавно проведенных РКИ было установлено, что при лечении пациентов с выраженным увеличением ПЖ (> 70, 80 и 100 мл) энуклеация гольмиевым лазером и фотоселективная вапоризация ПЖ обладают эффективностью сходной с открытой простатэктомией и характеризуются существенно меньшим риском развития осложнений [7, 9].

#### *Результат лечения*

Суммарные результаты исследований эффективности выполнения открытой простатэктомии при лечении ДППЖ–СНМП или доброкачественной простатической обструкции представлены в табл. 16.

- СНМП: открытая простатэктомия приводит к 63–86 % снижению выраженности СНМП и 60–87 % улучшению качества жизни по IPSS [8, 9, 12].
- Урофлоуметрия: после осуществления открытой простатэктомии показатель  $Q_{max}$  в среднем увеличивался на 375 % (95 % интервал 88–677) [8, 9, 12], а в абсолютных величинах – на 16,5–20,2 мл/с [6, 8, 9, 12].
- PVR: после выполнения открытой простатэктомии зарегистрировано 86–98 % снижение показателя PVR [8, 9, 12].

#### *Отдаленные результаты и частота повторного обращения за лечением*

Открытая простатэктомия обычно характеризуется приемлемыми отдаленными результатами лечения. По данным рандомизированных исследований с длительностью наблюдения за состоянием больных, равной 5 годам, выполнения повторной операции после открытой простатэктомии не требуется [8, 9, 12] (табл. 17).

#### **4.2.4. Переносимость и безопасность**

##### *Интра-/периоперационные осложнения*

За последние 20 лет летальность после осуществления открытой простатэктомии существенно снизилась и на данный момент составляет < 0,25 % [13] (см. табл. 17). Проведение гемотрансфузии требуется приблизительно в 7–14 % случаев [9, 12, 13].

##### *Отдаленные осложнения*

К отдаленным осложнениям относят недержание мочи, контрактуры шейки мочевого пузыря и стриктуры уретры. Риск развития стрессового недержания мочи не превышает 10 % [4], а риск возникновения контрактуры шейки мочевого пузыря и стриктуры уретры составляет около 6 % [7–9].

#### **4.2.5. Практические вопросы**

Открытая простатэктомия является наиболее инвазивным, однако и наиболее эффективным методом лечения ДППЖ–СНМП или доброкачественной обструкции ПЖ; при этом лечение сопровождается длительным стойким эффектом. Аналогичными характеристиками обладает энуклеация ПЖ гольмиевым лазером. Кроме того, при данной методике ниже риск развития осложнений. При отсутствии эндоскопической урологической техники и гольмиевого лазера открытая простатэктомия, по-видимому, остается методом выбора при лечении пациентов с объемом ПЖ > 80–100 мл, доброкачественной простатической обструкцией и СНМП, резистентными к лекарственной терапии. Методику проведения операции (по Фрейеру или Миллину) выбирает ответственный хирург.

**Таблица 16. Результаты исследований эффективности открытой простатэктомии при лечении ДППЖ–СНМП или доброкачественной простатической обструкции**

Исследования	Длительность, нед	Число больных	Изменение симптомов (IPSS)		Изменение $Q_{max}$ , мл/с		Изменение PVR		Изменение объема ПЖ		УД
			абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Kuntz et al. (2008) [9]	260	32	–18,2	86	21,4	677	–287	98			1b

Skolarikos et al. (2008) [8]	78	60	-12,5	63	7	86	-77	86	-86	88	1b
Naspro et al. (2006) [7]	104	39	-13,2	62	15,9	291					1b
Varkarakis et al. (2004) [12]	151	232	-23,3	84	16,5	329	-104	90			3
Gratzke et al. (2007) [13]		868			13	218	-128	88	85	88	2b

\*Через 24 мес после операции; <sup>1</sup>статистически значимое различие по сравнению с исходным уровнем; <sup>2</sup>статистически значимо, свидетельствует в пользу ТУРПЖ; <sup>3</sup>статистически значимо, свидетельствует в пользу ТУИПЖ.

Таблица 17. Переносимость и безопасность открытой простатэктомии

Исследование	Периоперационная летальность, %	Послеоперационное стрессовое недержание мочи, %	Повторная операция по поводу ДПО*, %
Kuntz et al. (2008) [9]	0	0	0
Skolarikos et al. (2008) [8]	0		0
Naspro et al. (2006) [7]	0	2,5	0
Varkarakis et al. (2004) [12]	0	0	
Gratzke et al. (2007) [13]	0,2		

\*ДПО – доброкачественная простатическая обструкция.

#### 4.2.6. Рекомендации

Рекомендация	УД	СР
В отсутствие гольмиевого лазера открытая простатэктомия является методом выбора при хирургическом лечении пациентов с ДГПЖ–СНМП, устойчивыми к лекарственной терапии, доброкачественной простатической обструкцией и увеличенной ПЖ, размеры которой превышают 80–100 мл	1b	A

УД – уровень доказательности; СР – степень рекомендации.

### 4.3. Трансуретральная микроволновая терапия

#### 4.3.1. Механизм действия

Эффект микроволновой теплотерапии при лечении заболеваний ПЖ достигается излучением микроволн интрауретральной антенной, в результате чего тепловая энергия по ней доставляется к ПЖ. При данном методе лечения деструкция тканей обусловлена воздействием на них температур, превышающих цитотоксический уровень (> 45 °С) – коагуляционный некроз. Тепловое излучение в основном генерируется электрическими диполями, совершающими колебательные движения в микроволновом поле, и переносчиками электрического заряда (ионы), перемещающимися вперед и назад в микроволновом поле.

Также считается, что тепловое излучение, генерируемое в ходе трансуретральной микроволновой терапии (ТУМТ), вызывает апоптоз клеток и денервацию α-рецепторов, в результате чего снижается тонус гладких мышц простатической части уретры.

#### 4.3.2. Оперативный прием

Патент на ТУМТ принадлежит компании Technomed Medical Systems, которая является первой организацией, начавшей работать в этом направлении медицины. На данный момент при проведении ТУМТ чаще всего используют следующие аппараты: Prostatron™ (Urologix, Миннеаполис, шт. Миннесота, США), Targis™ (Urologix), CoreTherm™ (ProstaLund, Лунд, Швеция) и TMx-2000™ (TherMatrx Inc, Нортбрук, шт. Иллинойс, США). Больше всего опубликовано информации о термотерапии, проводимой с помощью аппарата Prostatron.

В принципе все аппараты ТУМТ имеют один и тот же принцип работы, основанный на генерации микроволнового излучения, передачи его тканям ПЖ и регистрации изменений с помощью некоторой системы обратной связи. Все аппараты ТУМТ состоят из лечебного блока, включающего генератор

микроволнового излучения, системы измерения температуры и охлаждения. Основное отличие разных приборов ТУМТ заключается в дизайне уретрального аппликатора. Аппликатор состоит из микроволнового катетера, соединенного с блоком аппарата, вводимым в простатическую часть уретры. Характеристики аппликатора существенным образом влияют на профиль нагрева [1]. К другим менее значимым отличиям относят особенности конструкции катетера, охлаждающей системы, системы мониторинга эффектов ТУМТ и различия во времени, затрачиваемом на лечение [2].

### **4.3.3. Эффективность**

#### *Клинический исход*

Для оценки лечебного эффекта (табл. 18) [3] от использования различных аппаратов ТУМТ, в том числе Prostatron (Prostatsoft 2,0 и 2,5) и ProstaLund Feedback, был проведен систематический обзор результатов всех релевантных РКИ. Взвешенная разность средних (WMD) подсчитывалась с учетом 95 % ДИ в целях оценки различий между вариантами исходов лечения в группах. По данным обзора, эффективность ТУМТ как метода, используемого для снижения выраженности СНМП, ниже, чем эффективность ТУРПЖ. Средний групповой показатель выраженности симптомов у мужчин в течение 12 мес после ТУМТ снизился на 65 %, а после ТУРПЖ – на 77 %. Взвешенная разность средних при этом равнялась 1,83, что свидетельствует о том, что ТУРПЖ является более предпочтительным методом лечения. После ТУРПЖ отмечалось более существенное увеличение показателя  $Q_{\max}$  (119 %), чем после ТУМТ (70 %), при этом взвешенная разность средних равнялась 5,44 мл/с. Это также указывает на то, что ТУРПЖ является более предпочтительным методом лечения [3].

Обобщенный анализ результатов 3 исследований (2 РКИ и 1 открытое исследование), проведенных в течение 12 мес для оценки эффективности ТУМТ, выполняемой с помощью аппарата ProstaLund Feedback (PLFT), показал, что в группе, где проводилась PLFT, ответ на лечение отмечался в 85,3 % случаев, а в группе, где выполнялась ТУРПЖ, – в 85,9 % [4]. Кроме того, обобщенный анализ данных IPSS продемонстрировал, что после PLFT пациенты субъективно отмечают не менее выраженное улучшение состояния, чем после ТУРПЖ [4]. Тем не менее в ходе одностороннего анализа результатов с учетом 95 % ДИ было установлено, что показатель эффективности PLFT, аналогичный ТУРПЖ, не достиг заранее установленного уровня, хотя существенное увеличение  $Q_{\max}$  наблюдалось как при применении PLFT, так и при выполнении ТУРПЖ.

Ранее задержка мочи рассматривалась как противопоказание для проведения ТУМТ. На сегодняшний день исследования с УД 2b свидетельствуют в пользу того, что ТУМТ эффективна в 80–93 % случаев (восстановление произвольного мочеиспускания) [5, 7]. Тем не менее данные исследования характеризовались коротким периодом наблюдения (< 12 мес), в результате чего практически не представляется возможным оценить продолжительность эффекта у пациентов с задержкой мочи. По результатам исследования с более продолжительным периодом наблюдения (до 5 лет), ТУМТ неэффективна в 37,8 % случаев, а кумулятивный риск в течение 5 лет составляет 58,8 % [8].

В ходе одного РКИ сравнивали эффективность ТУМТ с эффективностью терапевтического лечения  $\alpha$ -адреноблокатором terazозином [9]. Через 18 мес с момента начала наблюдения было установлено, что показатели неудачного результата в группе пациентов, получавших terazозин, были существенно выше (41 %), чем в группе больных, которым провели ТУМТ (5,9 %). Кроме того, после назначения ТУМТ зафиксировано более выраженное положительное изменение показателей IPSS и  $Q_{\max}$  [10].

#### *Долгосрочность эффекта*

Низкоэнергетическая ТУМТ характеризуется непродолжительной эффективностью. По данным нескольких исследований, в течение 5 лет с момента проведения низкоэнергетической ТУМТ повторное лечение требуется 84,4 % больных [11–14]. По данным других исследований, характеризующихся менее продолжительным периодом наблюдения (в среднем 30–60 мес), повторное лечение после проведения высокоэнергетической ТУМТ необходимо в 19,8–29,3 % случаев [15–18]. Частота осуществления повторных лечебных манипуляций вследствие неэффективности первичного лечения также была оценена при выполнении систематического обзора результатов рандомизированных исследований, направленных на изучение эффективности ТУМТ [3]. Подобные исследования характеризовались различными периодами наблюдения за состоянием больных, при этом частота осуществления повторных лечебных манипуляций была представлена в виде коэффициента, отражающего число данных повторных манипуляций в пересчете на 1 человека в течение 1 года наблюдения. Частота проведения повторных лечебных манипуляций после ТУМТ составила 0,075/100 человек в год, а после ТУРПЖ – 0,010/100.

Тем не менее в ходе проспективного рандомизированного мультицентрового исследования, длившегося в течение 5 лет, было установлено, что результаты лечения больных с помощью ТУМТ сходны с результатами ТУРПЖ. В ходе данного исследования сравнивали эффективность ТУМТ (PLFT; аппарат Core-Therm) и ТУРПЖ [19]. После 5 лет наблюдений статистически значимых различий показателей  $Q_{\max}$  и IPSS между двумя группами пациентов выявлено не было. После ТУМТ дополнительное лечение потребовалось 10 % больных, а после ТУРПЖ – 4,3 %. Таким образом, через 5 лет клинические ре-

зультаты лечения с использованием PLFT-ТУМТ были аналогичны результатам, достигнутому с помощью выполнения ТУРПЖ. Следует отметить, что в большинстве случаев при длительных исследованиях множество больных преждевременно выбывает из них. В указанном выше исследовании по истечении 4–5 лет с момента проведения лечения продолжали участвовать < 50 % пациентов. Кроме того, необходимо учитывать, что оставшаяся часть больных, по-видимому, относилась к той группе пациентов, у которых был отмечен максимальный ответ на лечение.

#### 4.3.4. Переносимость и безопасность

ТУМТ хорошо переносится пациентами даже несмотря на то, что большинство из них ощущают дискомфорт в промежностной области, императивный позыв к мочеиспусканию и нуждаются в медикаментозном подавлении болевого синдрома до проведения операции или во время нее. В литературе имеется обобщенная информация о результатах рандомизированных исследований, в ходе которых сравнивалась частота развития осложнений при ТУМТ и при ТУРПЖ [3, 4, 20]. Время катетеризации, частота развития дизурии/ургентного недержания мочи и задержки мочи были существенно меньше после ТУРПЖ. Однако после ТУМТ существенно снижалась необходимость в последующей госпитализации, гемотрансфузии, а также значительно реже отмечались такие осложнения, как гематурия, тромбоз, ТУР-синдром и стриктуры уретры. В ходе систематического обзора рандомизированных исследований была оценена частота возникновения необходимости повторного лечения пациентов из-за образования стриктур уретры во время периода наблюдения за их состоянием. Она была представлена в виде показателя, отражающего число повторных лечебных манипуляций в пересчете на 1 пациента за 1 год наблюдения. Необходимость в повторном оперативном лечении по поводу стриктур уретры, шейки и выводного отверстия мочевого пузыря была выше в группе больных, перенесших ТУРПЖ (5,85/100 человек в год), чем в группе пациентов, которым была проведена ТУМТ (0,63/100). Обобщенный анализ показал, что ТУМТ в меньшей степени влияет на половую функцию (эректильная дисфункция, ретроградная эякуляция), чем ТУРПЖ [3, 4, 20].

#### 4.3.5. Практические вопросы

Эндоскопическое обследование чрезвычайно важно, так как оно позволяет выявить изолированное увеличение средней доли или недостаточность длины простатической части уретры. Благодаря низкому риску развития осложнений и отсутствию необходимости в анестезии (спинальной или общей) ТУМТ является амбулаторной процедурой и идеально подходит для лечения пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями и высоким риском проведения оперативного вмешательства, из-за которого им противопоказано инвазивное лечение [21]. Независимыми неблагоприятными прогностическими факторами результатов лечения являются пожилой возраст больного, небольшой объем ПЖ, обструкция выводного мочепузырного отверстия умеренной и сильной выраженности и использование низкоэнергетического режима ТУМТ [22]. Тем не менее следует помнить о том, что результаты лечения с использованием различных приборов могут характеризоваться различными прогностическими факторами.

**Таблица 18. Эффективность ТУМТ. Абсолютные и относительные изменения выраженности симптомов (IPSS),  $Q_{max}$ , PVR и объема ПЖ по сравнению с исходными данными**

Исследование	Длительность, нед	Число больных	Изменение IPSS (%)	Изменение $Q_{max}$ , мл/с (%)	Изменение качества жизни (%)	Изменение PVR (%)	Изменение объема ПЖ (%)	УД
Hoffman et al. (2007) [3]	52	322	-12,7* (-65)	5,6* (70)	-2,4* (58,5)	НД	НД	1a
Gravas et al. (2005) [4]	52	183	-14,5* (-69)	8,4* (109)	-2,97* (70,9)	НД	-17* (-33)	1b
Mattiasson et al. (2007) [19]	260	100	-13,6* (-61,5)	3,8* (50)	-3,2* (-74,4)	-36 (-34)	-4 (-8,1)	1b
Floratos et al. [15]	156	78	-8* (-40)	2,7* (29,3)	-2* (-50)	Н.з.	НД	1b
Thalmann et al. (2002) [17]	104	200	-20* (-87)	7* (116,6)	-4* (-80)	-143* (-84,1)	-17,7* (-30,7)	2b
Miller et al. (2003) [18]	260	150	-10,6* (-47)	2,4* (37)	-2,3* (-54,7)	НД	НД	2b
Trock et al. (2004) [23]	208	541	-8,9* (-42,7)	2,8* (35)	-2,1* (-50,1)	НД	НД	2b

**Примечание.** Здесь и далее: НД – нет данных. \*Статистически значимо по сравнению с исходным уровнем (индексировано, если оценивали).

#### 4.3.6. Рекомендации

Рекомендации	УД	СР
ТУМТ позволяет добиться снижения выраженности симптомов аналогичного таковому при ТУРПЖ, однако в первом случае отмечают меньший риск развития осложнений и менее выраженные улучшения уродинамики	1a	A
ТУРПЖ характеризуется более стойким эффектом и менее частой необходимостью назначения повторного лечения по сравнению с ТУМТ	1a	A

УД – уровень доказательности; СР – степень рекомендации.

#### 4.3.7. Литература

- Bolmsjo M, Wagrell L, Hallin A et al. The heat is on – but how? A comparison of TUMT devices. Br J Urol 1996 Oct;78(4):564–72.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8944513>
- Walmsley K, Kaplan SA. Transurethral microwave thermotherapy for benign prostatic hyperplasia: separating truth from marketing hype. J Urol 2004 Oct;172(4 Pt 1):1249–55.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371817>
- Hoffman RM, Monga M, Elliot S et al. Microwave thermotherapy for benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev 2007 Oct;(4):CD004135.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17943811>
- Gravas S, Laguna P, Ehrnebo M et al. Seeking for evidence that cell kill guided thermotherapy gives results not inferior to transurethral resection of prostate: results of a pooled analysis of 3 studies on feedback transurethral microwave thermotherapy. J Urol 2005 Sep;174(3):1002–6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16094023>
- Schelin S. Microwave thermotherapy in patients with benign prostatic hyperplasia and chronic urinary retention. Eur Urol 2001 Apr;39(4):400–4.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11306877>
- Naqvi SA, Rizvi SA, Hasan AS. High-energy microwave thermotherapy in patients in urinary retention. J Endourol 2000 Oct;14(8):677–81.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11083411>
- Kellner DS, Armenakas NA, Brodherson M et al. Efficacy of high-energy transurethral microwave thermotherapy in alleviating medically refractory urinary retention due to benign prostatic hyperplasia. Urology 2004 Oct;64(4):703–6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15491705>
- Gravas S, Laguna P, Kiemeny LA et al. Durability of 30 minutes high-energy transurethral microwave therapy for the treatment of BPH: a study of 213 patients with and without urinary retention. Urology 2007 May;69(5):854–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17482921>
- Djavan B, Roehrborn CG, Shariat S et al. Prospective randomized comparison of high energy transurethral microwave thermotherapy versus alpha-blocker treatment of patients with benign prostatic hyperplasia. J Urol 1999;161(1):139–43.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10037386>
- Djavan B, Seitz C, Roehrborn CG et al. Targeted transurethral microwave thermotherapy versus alpha-blockade in benign prostatic hyperplasia: outcomes at 18 months. Urology 2001 Jan;57(1): 66–70.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11164146>
- Keijzers CB, Francisca EAE, D'Ancona FC et al. Long-term results of lower energy TUMT. J Urol 1998 Jun;159(6):1966–73.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9598499>
- Tsai YS, Lin JSN, Tong YC et al. Transurethral microwave thermotherapy for symptomatic benign prostatic hyperplasia: Long term durability with Prostate. Eur Urol 2001 Jun;39(6):688–92.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11464059>
- Terada N, Aoki Y, Ichioka K et al. Microwave thermotherapy for benign prostatic hyperplasia with the Dornier Urowave: response durability and variables potentially predicting response. Urology 2001 Apr;57(4):701–6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11306384>
- Ekstrand V, Westermarck S, Wiksell H et al. Long-term clinical outcome of transurethral microwave thermotherapy (TUMT) 1991-1999 at Karolinska Hospital, Sweden. Scand J Urol Nephrol

- 2002;36(2):113–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12028684>
15. Floratos DL, Kiemeny LA, Rossi C et al. Long-term followup of randomized transurethral microwave thermotherapy versus transurethral prostatic resection study. *J Urol* 2001 May;165(5):1533–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11342912>
  16. D'Ancona FC, Francisca EA, Witjes WP et al. Transurethral resection of the prostate vs high-energy thermotherapy of the prostate in patients with benign prostatic hyperplasia: long-term results. *Br J Urol* 1998 Feb;81(2):259–64.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9488070>
  17. Thalmann GN, Mattei A, Treuthardt C et al. Transurethral microwave therapy in 200 patients with a minimum followup of 2 years: urodynamic and clinical results. *J Urol* 2002 Jun;167(6):2496–501.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992066>
  18. Miller PD, Kastner C, Ramsey EW et al. Cooled thermotherapy for the treatment of benign prostatic hyperplasia: durability of results obtained with the Targis System. *Urology* 2003 Jun;61(6):1160–4.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12809888>
  19. Mattiasson A, Wagrell L, Schelin S et al. Five-year follow-up of feedback microwave thermotherapy versus TURP for clinical BPH: a prospective randomized multicenter study. *Urology* 2007 Jan;69(1):91–6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17270624>
  20. de la Rosette JJ, Laguna MP, Gravas S et al. Transurethral Microwave Thermotherapy: The Gold Standard for Minimally Invasive Therapies or Patients with Benign Prostatic Hyperplasia? *J Endourol* 2003 May;17(4):245–51.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12816589>
  21. D'Ancona FC, van der Bij AK, Francisca EA et al. The results of high energy transurethral microwave thermotherapy in patients categorized according to the American Society of Anaesthesiologists operative risk classification (ASA). *Urology* 1999 Feb;53(2):322–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9933048>
  22. D'Ancona FC, Francisca EAE, Hendriks JC et al. High energy transurethral thermotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia: criteria to predict treatment outcome. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1999 Mar;2(2):98–105.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12496846>
  23. Trock BJ, Brotzman M, Utz WJ et al. Long-term pooled analysis of multicenter studies of cooled thermotherapy for benign prostatic hyperplasia results at three months through four years. *Urology* 2004 Apr;63(4):716–21.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15072887>
  24. Horasanli K, Silay MS, Altay B et al. Photoselective potassium titanyl phosphate (KTP) laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for prostates larger than 70 mL: a short-term prospective randomized trial. *Urology* 2008 Feb;71(2):247–51.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18308094>

#### **4.4. Трансуретральная игольная абляция предстательной железы**

##### **4.4.1. Механизм действия**

Эффект трансуретральной игольной абляции (TUNA™) обусловлен воздействием на переходную зону ПЖ, в результате которого в ней формируется коагуляционный некроз. В области некроза образуется рубец, за счет чего возможно снижение объема переходной зоны и, как следствие, уменьшение степени доброкачественной простатической обструкции. Кроме того, может отмечаться нейромодуляторный эффект, механизм формирования которого точно не установлен.

##### **4.4.2. Оперативный прием**

Аппарат, используемый при TUNA, генерирует низкие радиочастотные волны, которые с помощью игл, трансуретрально введенных в паренхиму ПЖ, распространяются на ткани ПЖ. Вся поверхность игл, за исключением кончиков, покрыта изоляционным материалом, поэтому генерируемая энергия передается только тканям ПЖ и не воздействует на мочеиспускательный канал. Иглы вводятся под контролем зрения с помощью стандартного цитоскопа. TUNA проводится с применением у пациентов анестезии (местной или общей) или седативных препаратов.

##### **4.4.3. Эффективность**

По данным нескольких нерандомизированных клинических исследований, TUNA обладает клинической эффективностью, при этом эффект от лечения является достаточно продолжительным [3, 7]. Снижение выраженности симптомов заболевания после TUNA отмечено в 40–70 % случаев. Изменения показателя  $Q_{\max}$  были значительными: у пациентов, у которых задержка мочи отсутство-



вала, установлено увеличение данного показателя на 26–121 %. В недавнем исследовании, в ходе которого в течение 5 лет оценивали состояние 188 пациентов, выявлено, что снижение выраженности симптомов после TUNA имело место в 58 % случаев, а увеличение показателя  $Q_{\max}$  – у 41 % пациентов. Тем не менее в 21,2 % наблюдений возникла необходимость в назначении дополнительного лечения [8].

#### *РКИ*

В ходе проведения РКИ с различными периодами наблюдения сравнивали эффективность TUNA и ТУРПЖ [8, 11]. Результаты показали, что симптоматическое улучшение отмечается как после TUNA, так и после ТУРПЖ. Тем не менее снижение выраженности симптомов, улучшение показателей  $Q_{\max}$  и качества жизни после ТУРПЖ были более существенными, чем после TUNA (табл. 19). Более детальная оценка результатов исследований, посвященных сравнению эффективности TUNA и ТУРПЖ, проводилась в ходе высококачественных ширококомасштабных систематических обзоров и метаанализов [12, 13].

#### *Воздействие на обструкцию выходного отверстия мочевого пузыря*

Несколько исследований, в ходе которых оценивалось влияние TUNA на выраженность доброкачественной простатической обструкции [14, 15], свидетельствуют в пользу того, что после TUNA отмечается статистически значимое снижение максимального давления детрузора или детрузорного давления при  $Q_{\max}$ . Однако результаты исследований также указывают на то, что в некоторых случаях TUNA оказывается неэффективной.

Убедительные доказательства того, что TUNA приводит к существенному снижению размеров ПЖ, отсутствуют [6]. По данным недавно представленных отчетов, для оценки эффективности TUNA можно использовать МРТ с контрастированием гадолинием [16].

#### *Продолжительность эффекта*

В связи с тем что большинство исследований характеризовались коротким или средним периодом наблюдения за состоянием больных, возник вопрос о продолжительности эффекта после TUNA. Даже по прошествии короткого периода (12 мес) после TUNA повторное лечение с помощью ТУРПЖ требуется 20 % пациентов [1]. Согласно недавно представленному французскому отчету, в течение 20 мес после TUNA развитие рецидива заболевания с необходимостью проведения повторного лечения зарегистрировано у 50 % пациентов [17].

#### **4.4.4. Переносимость и безопасность**

TUNA обычно проводят в амбулаторных условиях под местной анестезией, однако в некоторых случаях также требуется внутривенное введение веществ, оказывающих седативный эффект [1]. Послеоперационная задержка мочи отмечается в 13,3–41,6 % наблюдений, продолжительность ее в среднем составляет 1–3 дня. В течение 1 нед с момента проведения манипуляции катетер удаляют у 90–95 % пациентов [1]. На протяжении 4–6 нед после операции у большинства больных возникают симптомы раздражения мочевыводящих путей [2]. Способность к произвольной регуляции мочеиспускания не нарушается.

#### **4.4.5. Практические вопросы**

На сегодняшний день определены лишь несколько критериев отбора пациентов для данного лечения. Тем не менее TUNA противопоказана пациентам, у которых объем ПЖ превышает 75 мл или имеется изолированная обструкция шейки мочевого пузыря. Поскольку TUNA не является методом, оказывающим выраженное лечебное действие при поражениях средней доли ПЖ, остается неясным, насколько существенными будут улучшения после проведения манипуляции пациентам, у которых имеются значительные увеличения средней доли. Научная литература содержит единичные данные о результатах лечения пациентов, получающих аспирин и антикоагулянты, с помощью TUNA. TUNA является однодневным оперативным вмешательством и характеризуется меньшей частотой возникновения побочных эффектов (кровотечения, эректильная дисфункция, НМ), чем ТУРПЖ. Тем не менее существует определенное беспокойство по поводу стойкости эффектов после TUNA.

#### **4.4.6. Рекомендации**

Рекомендация	УД	СР
TUNA является альтернативой ТУРПЖ при лечении пациентов, которые хотят избежать ТУРПЖ (ее осложнений). Однако пациентов следует проинформировать о том, что после TUNA чаще возникает необходимость в проведении повторного лечения, отмечаются менее существенное снижение выраженности симптомов и улучшение качества жизни, чем после ТУРПЖ	1a	A

*УД – уровень доказательности; СР – степень рекомендации.*

Таблица 19. Сравнительные обобщенные данные по эффективности TUNA и ТУРПЖ (УД 1б) [12]

Показатель	TUNA™	ТУРПЖ	TUNA™ в сравнении с ТУРПЖ (95 % ДИ)
Симптомы (IPSS):			
3 мес [8, 10]	-12 (56)	-14 (62)	-2 (от -0,9 до 3,1)
1 год [9-11]	-12 (55)	-15,5 (70)	3,4 (от 2,1 до 5,2)*
3 года [9, 11]	-10 (45)	-15 (67)	4,8 (от 4,2 до 5,4)*
Качество жизни:			
3 мес [8, 10]	-4,5 (54)	-3,7 (48)	-0,8 (от -1,3 до 0,5)
1 год [9-11]	-4 (50)	-4,3 (56)	0,63 (от 0,1 до 1,2)*
3 года [9, 11]	-4,2 (50)	5,2 (67)	1 (от 0,2 до 1,9)*
Q <sub>max</sub> , мл/с:			
3 мес [8, 10]	4,7 (54)	11,5 (150)	-5,8 (от -6,3 до -5,4)*
1 год [9-11]	6,5 (76)	12,2 (160)	-5,9 (от -7,7 до -4,1)*
3 года [9, 11]	5,6 (66)	10,8 (141)	-5,3 (от -6,8 до -3,9)*
PVR, мл: 1 год [10, 11]	-20 (22)	-42 (41)	22 (от -18 до 27)*

**Примечание.** Представлены средние данные (в скобках – улучшение в %). \*Эффективность ТУРПЖ значительно выше, чем эффективность TUNA™.

#### 4.4.7. Литература

- Chapple CR, Issa MM, Woo H. Transurethral needle ablation (TUNA). A critical review of radiofrequency thermal therapy in the management of benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 1999 Feb;35(2):119–28.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9933805>
- Schatzl G, Madersbacher S, Lang T et al. The early postoperative morbidity of transurethral resection of the prostate and of four minimally invasive treatment alternatives. J Urol 1997 Jul;158(1):105–10.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9186334>
- Ramon J, Lynch TH, Eardley I et al. Transurethral needle ablation of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia: a collaborative multicentre study. Br J Urol 1997 Jul;80(1):128–34.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9240192>
- Roehrborn CG, Issa MM, Bruskewitz RC et al. Transurethral needle ablation for benign prostatic hyperplasia: 12-month results of a prospective, multicenter US study. Urology 1998 Mar;51(3):415–21.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9510346>
- Schulman CC, Zlotta AR. Transurethral needle ablation of the prostate for treatment of benign prostatic hyperplasia: early clinical experience. Urology 1995 Jan;45(1):28–33.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7529447>
- Minardi D, Garafolo F, Yehia M et al. Pressure-flow studies in men with benign prostatic hypertrophy before and after treatment with transurethral needle ablation. Urol Int 2001;66:89–93.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11223750>
- Zlotta AR, Giannakopoulos X, Maehlum O et al. Long-term evaluation of transurethral needle ablation of the prostate (TUNA) for treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: clinical outcome up to five years from three centers. Eur Urol 2003 Jul;44(1):89–93.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12814680>
- Bruskewitz R, Issa MM, Roehrborn CG et al. A prospective randomized 1-year clinical trial comparing transurethral needle ablation to transurethral resection of the prostate for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. J Urol 1998 May;159(5):1588–93.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9554360>
- Chandrasekar P, Virdi JS, Kapasi F. Transurethral needle ablation of the prostate(TUNA) in the treatment of benign prostatic hyperplasia; a prospective, randomised study, long term results. J Urol 2003;169:468.
- Cimentepe E, Unsal A, Saglam R. Randomized clinical trial comparing transurethral needle ablation with transurethral resection of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia: results at 18 months. J Endourol 2003 Mar;17(2):103–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12689404>
- Hill B, Belville W, Bruskewitz R et al. Transurethral needle ablation versus transurethral resection of the prostate for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: 5-year results of a prospective, randomized, multicenter clinical trial. J Urol 2004 Jun;171(6 Pt 1):2336–40.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126816>

12. Bouza C, Lopez T, Magro A et al. Systematic review and meta-analysis of of transurethral needle ablation in symptomatic benign prostatic hyperplasia. *MBC Urology* 2006 Jun;6:14.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16790044>
13. Lourenco T, Armstrong N, N'Dow J et al. Systematic review and economic modelling of effectiveness and cost utility of surgical treatments for men with benign prostatic enlargement. *Health Technol Assess* 2008 Nov;12(35):111, 9–10, 1–146, 169–515.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19032882>
14. Campo B, Bergamaschi F, Corrada P, Ordesi G. Transurethral needle ablation (TUNA) of the prostate: a clinical and urodynamic evaluation. *Urology* 1997 Jun;49(6):847–50.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9187689>
15. Steele GS, Sleep DJ. Transurethral needle ablation of the prostate: a urodynamic based study with 2-year follow-up. *J Urol* 1997 Nov;158(5):1834–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9334612>
16. Mynderse LA, Larson B, Huidobro C et al. Characterizing TUNA ablative treatments of the prostate for benign hyperplasia with gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging. *J Endourol* 2007 Nov;21(11):1361–6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18042031>
17. Benoist N, Bigot P, Colombel P et al. Tuna: Clinical retrospective study addressing mid-term outcomes. *Prog Urol* 2009 Jan;19(1):54–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19135643>

#### **4.5. Лазерные методы лечения заболеваний предстательной железы**

##### **4.5.1. Энуклеация и резекция предстательной железы гольмиевым лазером**

###### *4.5.1.1. Механизм действия*

Гольмиевый лазер на алюмоиттриевом гранате (Ho:YAG-лазер, 2140 нм) является импульсным твердотельным лазером, который использовался в урологической практике как метод эндоурологического воздействия на мягкие ткани и расщепления мочевых камней [1]. Ho:YAG-лазер обладает такой длиной волны, при которой излучаемая им энергия хорошо поглощается в водной среде. Это означает, что зона коагуляции и последующего некроза ограничена 3–4 мм, что достаточно для достижения адекватного гемостаза [2]. Импульсное пиковое излучение вызывает выраженную нетермическую локализованную деструкцию тканей, в результате чего удается добиться точного и адекватного иссечения тканей ПЖ. Резекцию с помощью Ho:YAG-лазера обычно выполняют в том случае, если объем ПЖ не превышает 60 мл; при больших размерах проводится энуклеация.

###### *4.5.1.2. Оперативный прием*

Оборудование, необходимое для проведения операции, включает кварцевое оптическое волокно (550 нм) и Ho:YAG-лазер мощностью 80 Вт. Для функционирования рабочего модуля необходим резектоскоп непрерывного промывания, при этом в качестве ирриганта следует использовать физиологический раствор. Методика резекции ПЖ гольмиевым лазером (HoLRP) основана на ретроградной резекции тканей ПЖ и их фрагментации в мочевом пузыре. Фрагментация необходима для обеспечения возможности их последующего удаления через операционный канал резектоскопа [2, 3]. Открытие методики энуклеация ПЖ гольмиевым лазером (HoLEP) стало существенным прорывом в медицине. Аналогично открытой простатэктомии при данном методе доли ПЖ полностью подвергаются энуклеации, после чего их проталкивают в мочевой пузырь. Затем с помощью морцеллятора они фрагментируются и подвергаются аспирации [8].

###### *4.5.1.3. Эффективность*

Команда ученых под руководством Gilling представила результаты проспективного РКИ, в ходе которого сравнивалась эффективность ТУРПЖ и HoLRP. На сегодняшний день в нем приняли участие 120 пациентов с объемом ПЖ  $\leq 100$  мл и наличием доброкачественной простатической обструкции, подтвержденной с помощью уродинамического исследования (степень по Schafer  $> 2$ , табл. 20). Предварительный анализ показал, что при проведении HoLRP на резекцию в среднем затрачивается гораздо больше времени, чем при ТУРПЖ (42,1 мин против 25,8 мин). Снижение выраженности симптомов и улучшение показателей уродинамики были практически одинаковыми в обоих случаях. В 2004 г. была опубликована информация об отдаленных результатах исследования, в ходе которого период наблюдения за состоянием пациентов длился не менее 4 лет [7]. Оказалось, что уродинамические показатели через 48 мес после проведения HoLRP и после выполнения ТУРПЖ были одинаковыми.

Команда ученых под руководством Gilling [9] представила отчет об отдаленных результатах исследования, в ходе которого наблюдение за состоянием пациентов проводилось в течение 6,1 года. В данном отчете содержалась информация о том, что эффект после HoLEP был продолжительным и большинство пациентов были удовлетворены результатами лечения. В результате проведения 2 метаанализов

доступных РКИ, в ходе которых сравнивали эффективность HoLEP и ТУРПЖ [10, 11], было установлено, что на осуществление HoLEP затрачивается гораздо больше времени, чем на выполнение ТУРПЖ (табл. 20). Изменения выраженности симптомов были аналогичными при обоих методах лечения, однако через 12 мес после операций показатель  $Q_{max}$  был намного выше у пациентов, перенесших HoLEP [11]. HoLEP как метод лечения нарушенного мочеиспускания у пациентов с объемом ПЖ, превышающим 100 мл, также не уступала в эффективности открытой простатэктомии и характеризовалась аналогично низкой частотой возникновения необходимости в проведении повторной операции в течение 5-летнего периода наблюдений [12].

#### *4.5.1.4. Переносимость и безопасность*

Значимых осложнений в интраоперационном периоде при лазерном лечении не описано, тем не менее данный метод лечения является хирургическим и требует должной эндоскопической подготовки. Специфические противопоказания к проведению манипуляции отсутствуют. Метод безопасен при лечении пациентов, получающих антикоагулянты и страдающих задержкой мочи [6]. Наиболее распространенным осложнением в периоперационном периоде является дизурия, частота ее возникновения составляет приблизительно 10 % [2, 4, 5]. По сравнению с ТУРПЖ HoLRP характеризуется менее длительным периодом катетеризации (20 ч против 37,2 ч) и госпитализации (26,4 ч против 47,4 ч) [4], а также более низкой частотой развития осложнений в периоперационном периоде [7]. Показатели потенции, способность произвольно контролировать мочеиспускание, выраженность симптомов и частота развития значимых осложнений через 48 мес с момента проведения HoLRP и ТУРПЖ были одинаковыми [7]. Ретроградная эякуляция имела место у 75–80 % пациентов; случаев развития импотенции не выявлено [2]. Оба метаанализа показали, что HoLEP по сравнению с ТУРПЖ характеризуется существенно более коротким периодом катетеризации и госпитализации, а также меньшей кровопотерей и меньшей частотой гемотрансфузий. Однако на проведение HoLEP требуется больше времени, чем на выполнение ТУРПЖ [10, 11].

### **4.5.2. Вапоризация предстательной железы с помощью «зеленого» лазера с длиной волны 532 нм**

#### *4.5.2.1. Механизм действия*

Вапоризация тканей ПЖ возникает за счет резкого возрастания температуры тканей с 50 до 100 °С под действием лазера. Вследствие быстрого нарастания температуры тканей в клетках образуются вакуоли (пузыри), в результате чего увеличивается внутриклеточное давление. Во время манипуляции можно заметить, что при нарастании внутриклеточного давления и превышении им порогового давления, при котором клетки способны сохранять свою целостность, вакуоли вскрываются. Вапоризация усиливается при воздействии лазерного излучения с длиной волны 500–580 нм, что объясняется особенностями взаимодействия тканей с оксигемоглобином. Методика называется вапоризацией с помощью «зеленого» лазера, так как при ее осуществлении используется лазер, генерирующий излучение зеленого спектра (длина волны – 532 нм).

При описании типа лазерной вапоризации важно указывать длину волны или кристалл, используемый во время процедуры. Это необходимо по той причине, что тканевые реакции, возникающие под воздействием лазерной энергии, зависят от длины волны, силы излучения, строения оптического волокна и свойств тканей. Это также означает, что клинические результаты при воздействии лазеров с различной длиной волны будут различаться.

#### *4.5.2.2. Оперативный прием*

Вапоризация тканей ПЖ с использованием лазера с длиной волны в 532 нм и мощностью 80 Вт осуществляется с помощью лазерного оптического волокна (600 нм), при этом пучок лазерного излучения преломляется на 70°. Также во время процедуры применяют цитоскоп с преломляющей силой 30°. Для ирригации можно использовать холодный стерильный физиологический раствор или воду. Вапоризация выполняется под контролем зрения с помощью оптического волокна. Обычно вначале воздействуют на шейку мочевого пузыря, а затем на латеральные доли и верхушку ПЖ [13]. Лазерные лучи видимого спектра вызывают мгновенное разрушение тканей.

#### *4.5.2.3. Эффективность*

В последние годы было опубликовано множество исследований, в ходе которых изучалась эффективность вапоризации ПЖ преимущественно с помощью лазеров мощностью 80 Вт (см. табл. 20). Данные об отдаленных результатах лечения отсутствуют, поэтому на данный момент невозможно сделать выводы о стойкости лечебного эффекта. В результате 5-летнего наблюдения за 500 пациентами было установлено, что у больных, перенесших вапоризацию ПЖ с помощью лазера, имело место существенное снижение выраженности симптомов, улучшение уродинамических показателей, а частота повторных операций была сравнима с таковой при ТУРПЖ [14]. Серьезных интраоперационных осложнений, за исключением тех, которые возникли у 45 % пациентов ( $n = 225$ ), получавших антикоагуляционную терапию, не за-

регистрировано. Средняя продолжительность катетеризации и послеоперационной госпитализации составили 1,8 (0–10) и 3,7 (0–35) дней соответственно.

Через 3 года после лазерной вапоризации тканей средним объемом  $28 \pm 42$  мл показатель IPSS составил 8 баллов, показатель качества жизни – 1,3, а  $Q_{\max}$  – 18,4 мл/с. Повторное лечение проведено в 6,8 % случаев. Стриктуры уретры выявлены в 4,4 % наблюдений, а стриктуры шейки мочевого пузыря – в 3,6 %. Тем не менее изучение отдаленных результатов лечения было выполнено лишь в отношении нескольких больных. Через 12 мес после операции отмечалось существенное улучшение показателей уродинамики [15]. Через 12 мес после лечения зафиксировано существенное снижение среднего давления открытия уретры ( $P_{\text{detopen}}$ ; 76,2 см против 37,4 см  $H_2O$ ) и среднего давления детрузора в момент  $Q_{\max}$  ( $P_{\text{detmax}}$ ; 75 см против 36,6 см  $H_2O$ ) по сравнению с исходными показателями. Показатель  $Q_{\max}$  после операции в среднем возрос на 113 % (среднее значение – 18,6 мл/с) по сравнению с дооперационным периодом (среднее значение – 7,9 мл/с).

На сегодняшний день опубликованы только 2 РКИ и 3 нерандомизированных исследования. Наибольшая продолжительность периода наблюдения за состоянием пациентов в ходе РКИ равнялась всего лишь 12 мес; в ходе данного исследования было установлено, что эффективность вапоризации ПЖ с помощью лазера с длиной волны 532 нм как метода, используемого для снижения выраженности симптомов, не уступала эффективности ТУРПЖ [20]. В обеих группах отмечалось существенное увеличение показателя  $Q_{\max}$  по сравнению с исходными значениями. В группе больных, которым была выполнена лазерная вапоризация, скорость потока мочи возросла с 8,5 до 20,6 мл/с (167 %), а в группе пациентов, перенесших ТУРПЖ, – с 8,7 до 17,9 мл/с (149 %) соответственно. Показатель IPSS снизился с 26 до 12 (50 %) и с 25,4 до 12,4 (50 %). После лазерной вапоризации также имело место существенное снижение PVR (после ТУРПЖ показатель в среднем снизился на 119 мл, а после лазерной вапоризации – на 147 мл, при этом остаточный объем мочи составил 37 и 27 мл соответственно). Положительная динамика также отмечалась при оценке качества жизни и выраженности беспокойства больных по поводу своего состояния.

#### 4.5.2.4. Переносимость и безопасность

Безопасность использования лазерной вапоризации при лечении пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты, больных с задержкой мочи или объемом ПЖ  $> 80$  мл, была доказана в ходе различных проспективных нерандомизированных исследований [16, 19]. По данным нерандомизированных исследований, безопасность выполнения вапоризации ПЖ с помощью лазера с длиной волны 532 нм в интраоперационном периоде превышает безопасность ТУРПЖ [21, 22]. Лазерная вапоризация также характеризуется высокой эффективностью: согласно результатам рандомизированных исследований показатели  $Q_{\max}$ , IPSS после вапоризации аналогичны таковым после ТУРПЖ, при этом после вапоризации отмечаются менее продолжительные периоды катетеризации и госпитализации, а также реже возникают побочные эффекты. Средняя продолжительность катетеризации после лазерной вапоризации намного короче по сравнению с таковой после ТУРПЖ: 13 ч (диапазон значений от 0 до 24) против 44,7 ч (от 6 до 192). Средняя продолжительность пребывания больного в стационаре после проведения лазерной вапоризации также намного короче, чем после ТУРПЖ: 1,09 дня (от 1 до 2) против 3,6 дня (от 3 до 9) [23].

#### 4.5.2.5. Практические вопросы

ТУРПЖ является эффективным методом лечения, позволяющим иссечь ткани в адекватном объеме и добиться существенного снижения выраженности доброкачественной простатической обструкции. Однако высокая частота развития периоперационных осложнений, возникающих при применении данной методики, послужила причиной для поиска менее инвазивных и более безопасных способов оперативного лечения. В зависимости от длины волны и мощности излучения лазер можно использовать в целях прижигания тканей, их вапоризации или иссечения (энуклеации). Нетермическое воздействие, известное как абляция, также приводит к деструкции тканей. Таким образом, функциональные результаты (эффективность, выраженность циторедуктивного эффекта, продолжительность действия от лечения и виды осложнений) будут различаться в зависимости от типа лазера, используемого во время операции. Выбор метода лечения доброкачественной простатической обструкции зависит от технического оснащения клиники, пожеланий пациента, наличия сопутствующих осложнений, типа препаратов, которые принимает больной, и опыта хирурга.

За последнее десятилетие при оперативном лечении заболеваний ПЖ стали применять несколько типов лазеров нового поколения, в том числе гольмиевый лазер на алюмоиттриевом гранате, калий-титанил-фосфатный лазер на алюмоиттриевом гранате (КТР:YAG-лазер), тулиевый лазер на алюмоиттриевом гранате (thulium:YAG-лазер), светло-голубой оптический лазер на алюмоиттриевом гранате (LBO:YAG-лазер) и диодные лазеры. Энергия, генерируемая лазером, может быть передана тканям с помощью неизолированного, углового или внутритканевого оптического волокна. Каждый лазер генерирует излучение с определенной длиной волн, специфически воздействующих на ткани. Деструкция тканей ПЖ возникает в результате термического и нетермического воздействий. В 2009 г. были опубликованы только результаты тех исследований, которые были посвящены изучению эффективности

HoLEP, фотоселективной вапоризации с помощью «зеленого» лазера с мощностью 80 Вт и простатэктомии, выполненной с помощью тулиевого лазера на алюмоиттриевом гранате. Лишь несколько статей содержали информацию о простатэктомии, проведенной с помощью тулиевого лазера на алюмоиттриевом гранате (данный лазер можно применять для вапоризации, коагуляции или иссечения тканей). Из-за недостатка опубликованных данных на сегодняшний день не представляется возможным сделать обоснованные выводы по поводу эффективности и безопасности лечения с использованием различных типов лазеров.

#### 4.5.2.6. Рекомендации

Рекомендации	УД	СР
Энуклеация ПЖ гольмиевым лазером и вапоризация ее тканей лазером с длиной волны 532 нм являются минимально инвазивными методами лечения, которые можно использовать в качестве альтернативы ТУРПЖ при оперировании пациентов с доброкачественным увеличением ПЖ, доброкачественной простатической обструкцией и СНМП. Данные методы лечения оказывают мгновенное действие, а их применение характеризуется объективным и субъективным улучшением состояния пациентов, не уступающим по выраженности улучшению, отмечающемуся после ТУРПЖ	1b	A
Вапоризация тканей ПЖ с помощью лазера с длиной волны 532 нм – более безопасный метод лечения, чем ТУРПЖ. Вапоризация может быть использована при лечении пациентов, принимающих антикоагулянты, или больных с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений	3	B
Информация об отдаленных осложнениях представлена только при описании метода энуклеации ПЖ гольмиевым лазером. Частота развития отдаленных осложнений сравнима с таковой при ТУРПЖ	1b	A

УД – уровень доказательности; СР – степень рекомендации.

**Таблица 20. Сравнение послеоперационных результатов HoLRP и HoLEP с результатами ТУРПЖ и открытой простатэктомии, а также результатов вапоризации ПЖ с помощью «зеленого» лазера с результатами ТУРПЖ**

Исследование	Длительность, нед	Число больных	Операция	Изменение IPSS		Изменение Q <sub>max</sub> , мл/с		Изменение PVR		Изменение объема ПЖ		УД
				абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Le Duc et al. (1999) [1]	6	42	HoLPR	-18,4	-84	+15,1	+170					1b
			ТУРПЖ	17,9	-78	+13,2	+145					
Naspro et al. (2006) [7]	104	39	39	-13,2	62	15,9	291					1b
Westenberg et al. (2004) [7]	48	43	HoLPR	-14,7 <sup>1</sup>	-67 <sup>1</sup>	+13,4 <sup>1</sup>	+151 <sup>1</sup>	+61,1 <sup>1</sup> †	-70 <sup>1</sup> †	-151 †	-341 †	1b
			ТУРПЖ	-16,4 <sup>1</sup>	-71 <sup>1</sup>	+9,4 <sup>1</sup>	+103 <sup>1</sup>	-50,4 <sup>1</sup> †	-60 <sup>1</sup> †	-171	-391 †	
Fraundorfer et al. (1998) [8]	1	14	HoLEP	-14	-66	+18,2	+260					3
Gilling et al. (2008) [9]	72	38	HoLEP	-17,2	-67	+10,9	+135	-68 †	-31,3 †	-54 †	868	3
Tan et al. (2007) [10]	12	232	HoLPR	от -17,5 до -21,7	от -81 до -83	от +13,4 до +23	от +160 до +470	-232,7	-98			1a
			ТУРПЖ	от -17,7 до -18	от -76 до -82	от +10,1 до +21,8	от +122 до +370	-189,4	-88			
Lourenco et al. (2008) [11]	12	277	HoLPR	от -17,7 до -21,7	от -82 до -92	от +13,4 до +232	от +160 до +470 <sup>2</sup>					1a
			ТУРПЖ	от -17,5 до -18,7	от -81 до -82	от +10,1 до +21,8	от +122 до +370 <sup>1</sup>					
Kuntz et al. (2008) [12]	60	42	HoLEP	-19,1	-86	+20,5	+540	-269,4	-96			1b
			ОП	-18	-86	+20,8	+578	-286,7	-98			
Heinrich et al. (2007) [13]	6	140	КТР (80 Вт)	-10,91	-55	+5,6	+43	-65 <sup>1</sup>	-74 <sup>1</sup>			3

Ruszat et al. (2008) [14]	12	302	КТР (80 Br)	-11,9 <sup>1</sup>	-65 <sup>1</sup>	+10,2 <sup>1</sup>	+121 <sup>1</sup>	-173 <sup>1</sup>	-83 <sup>1</sup>	3		
	48	88	КТР (80 Br)	-10,9 <sup>1</sup>	-60 <sup>1</sup>	+10,2 <sup>1</sup>	+121 <sup>1</sup>	-179 <sup>1</sup>	-86 <sup>1</sup>			
Hamann et al. (2008) [15]	12	157	КТР (80 Br)	-13,4 <sup>1</sup>	-65 <sup>1</sup>	+10,7 <sup>1</sup>	+135 <sup>1</sup>	-103,4 <sup>1</sup>	-78 <sup>1</sup>	3		
Reich et al. (2005) [16]	12	51	КТР (80 Br) ПА	-13,7 <sup>1</sup>	-68 <sup>1</sup>	+14,9 <sup>1</sup>	+222 <sup>1</sup>	-122 <sup>1</sup>	-83 <sup>1</sup>	3		
Ruszat et al. (2007) [17]	24	116	КТР (80 Br)ПА	-13	-70	+11,3	+140	-103	-80	3		
		92	КТР (80 Br)КГ	-12,7	-71	+12	+168	-160	-78			
Rajbabu et al. (2007) [19]	24	38	КТР (80 Br)	-17,2 <sup>1</sup>	-75 <sup>1</sup>	+11,3 <sup>1</sup>	+141 <sup>1</sup>	-85 <sup>1</sup>	-63 <sup>1</sup>	3		
Bouchier-Hayes et al. (2006) [20]	12	38	КТР (80 Br)	-14 <sup>1</sup>	-50 <sup>1</sup>	+12 <sup>1</sup>	+167 <sup>1</sup>	-120 <sup>1</sup>	-82 <sup>1</sup>	1b		
		38	ТУРПЖ	-12,9 <sup>1</sup>	-50 <sup>1</sup>	+8,6 <sup>1</sup>	+149 <sup>1</sup>	-82 <sup>1</sup>	-69 <sup>1</sup>			
Bachmann et al. (2005) [21]	6	55	КТР (80 Br)	-12,9 <sup>1</sup>	-71 <sup>1</sup>	+11,2 <sup>1</sup>	+162 <sup>1</sup>	-133 <sup>1</sup>	-91 <sup>1</sup>	3		
		31	ТУРПЖ	-12,5 <sup>1</sup>	-72 <sup>1</sup>	+12,2 <sup>1</sup>	+177 <sup>1</sup>	-106 <sup>1</sup>	-88 <sup>1</sup>		-21	-45
Bouchier-Hayes et al. (2008) [23]	12	46	КТР (80 Br)	-16,4 <sup>1</sup>	-65 <sup>1</sup>	+9,8 <sup>1</sup>	+111 <sup>1</sup>	-107 <sup>1</sup>	-83 <sup>1</sup>	-30	-63	1b
		39	ТУРПЖ	-14,5 <sup>1</sup>	-57 <sup>1</sup>	+10,5 <sup>1</sup>	+118 <sup>1</sup>	-93 <sup>1</sup>	-84 <sup>1</sup>	-27	-44	
Horasanli et al. (2008) [24]	6	39	КТР (80 Br)	-5,8	-31	+4,7	+156	-104	-57	1b		
		37	ТУРПЖ	-13,8 <sup>2</sup>	-68 <sup>2</sup>	+11,5 <sup>2</sup>	+225 <sup>2</sup>	-154 <sup>2</sup>	-87 <sup>2</sup>			

**Примечание.** ОП – открытая простатэктомия; КТР – вапоризация ПЖ с помощью «зеленого» лазера; ПА – пероральные антикоагулянты; КГ – контрольная группа; RUR – рефрактерная задержка мочи; NUR – отсутствие задержки мочи; PVP – фотоселективная вапоризация. † – данные за 6 мес; <sup>1</sup>статистически значимо по сравнению с исходным уровнем (индексировано, если оценивали); <sup>2</sup>статистически значимо, свидетельствует об эффективности назначенного лечения.

#### 4.5.3. Литература

1. Le Duc A, Gilling PJ. Holmium laser resection of the prostate. Eur Urol 1999 Feb;35(2):155–60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9933809>
2. Gilling PJ, Cass CB, Malcolm AR et al. Combination Holmium and Nd: YAG laser ablation of the prostate: initial clinical experience. J Endourol 1995 Apr;9(2):151–3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7633476>
3. Chun SS, Razvi HA, Denstedt JD. Laser prostatectomy with the holmium:YAG laser. Tech Urol 1995 Winter;1(4):217–21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9118394>
4. Gilling PJ, Fraundorfer MR, Kabalin JB. Holmium: YAG laser resection of the prostate (HoLRP) versus transurethral electrocautery resection of the prostate (TURP): a prospective randomized, urodynamicbased clinical trial. J Urol 1997;157:149.
5. Le Duc A, Anidjar M, Teillac P et al. The Holmium YAG laser in the transurethral resection of prostate. Br J Urol 1997;80(Suppl 2):773.
6. Kabalin JN, Mackey MJ, Cresswell MD et al. Holmium: YAG laser resection of prostate (HoLRP) for patients in urinary retention. J Endourol 1997 Aug;11(4):291–3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9376851>
7. Westenberg A, Gilling P, Kennett K et al. Holmium laser resection of the prostate versus transurethral resection of the prostate: results of a randomized trial with 4-year minimum long-term followup. J Urol 2004 Aug;172(2):616–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247745>
8. Fraundorfer MR, Gilling PJ. Holmium:YAG laser enucleation of the prostate combined with mechanical morcellation: preliminary results. Eur Urol 1998;33(1):69–72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9471043>
9. Gilling PJ, Aho TE, Frampton CF et al. Holmium laser enucleation of the prostate: results at 6 years. Eur Urol 2008 Apr;53(4):744–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17475395>

10. Tan A, Liao C, Mo Z et al. Meta-analysis of holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate for Symptomatic prostatic obstruction. Br J Surg 2007 Oct;94(10):1201–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17729384>
11. Lourenco T, Pickard R, Vale L et al. Benign Prostatic Enlargement team. Alternative approaches to endoscopic ablation for benign enlargement of the prostate: systematic review of randomized controlled trials BMJ 2008 Jun;337:449.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18595932>
12. Kuntz RM, Lehrich K, Ahyai SA. Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates greater than 100 grams: 5-year follow-up results of a randomised clinical trial. Eur Urol 2008 Jan;53(1):160–6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17869409>
13. Heinrich E, Schiefelbein F, Schoen G. Technique and short-term outcome of green light laser (KTP, 80W) vaporisation of the prostate. Eur Urol 2007 Dec;52(6):1632–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17689002>
14. Ruszat R, Seitz M, Wyler SF et al. Greenlight laser vaporization of the prostate: single-center experience and long-term results after 500 procedures. Eur Urol 2008 Oct;54(4):893–901.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18486311>
15. Hamann MF, Naumann CM, Seif C et al. Functional outcome following photoselective vaporisation of the prostate (PVP): Urodynamic findings within 12 months follow-up. Eur Urol 2008 Oct;54(4):902–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18502565>
16. Reich O, Bachmann A, Siebels M et al. High power (80W) potassium-titanyl-phosphate laser vaporization of the prostate in 66 high risk patients. J Urol 2005 Jan;173(1):158–60.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15592063>
17. Ruszat R, Wyler S, Forster T et al. Safety and effectiveness of photoselective vaporization of the prostate (PVP) in patients on ongoing oral anticoagulation. Eur Urol 2007 Apr;51(4):1031–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945475>
18. Ruszat R, Wyler S, Seifert HH et al. Photoselective vaporization of the prostate: subgroup analysis of men with refractory urinary retention Eur Urol 2006 Nov;50(5):1040–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16481099>
19. Rajbabu K, Chandrasekara SK, Barber NJ et al. Photoselective vaporization of the prostate with the potassium-titanyl-phosphate laser in men with prostates of > 100 mL BJU Int 2007 Sep;100(3):593–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17511771>
20. Bouchier-Hayes DM, Anderson P, van Appledorn S et al. KTP laser versus transurethral resection: nearly results of a randomized trial J Endourol 2006 Aug;20(8):580–5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16903819>
21. Bachmann A, Schurch L, Ruszat R et al. Photoselective vaporization (PVP) versus transurethral resection of the prostate (TURP): a prospective bi-centre study of perioperative morbidity and early functional outcome. Eur Urol 2005 Dec;48(6):965–71.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16126327>
22. Ruszat R, Wyler SF, Seitz M et al. Comparison of potassium-titanyl-phosphate laser vaporization of the prostate and transurethral resection of the prostate: update of a prospective non-randomized two-centre study. BJU Int 2008 Nov;102(10):1432–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18671785>
23. Bouchier-Hayes DM, van Appledorn S, Bugeja P et al. A randomized trial of photoselective vaporization of the prostate using the 80-W potassium-titanyl-phosphate laser vs transurethral prostatectomy, with a 1-year follow-up. BJU Int 2010 Apr;105(7):964–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19912196>

#### **4.6. Простатические стенты**

##### **4.6.1. Механизм действия**

Эндопротезирование с целью лечения обструкции полых органов является общепризнанной методикой, однако стентирование простатической части уретры при доброкачественной простатической обструкции было впервые описано Fabian лишь в 1980 г. [1]. Простатические стенты изначально разрабатывались в качестве альтернативы постоянным катетерам, устанавливаемым пациентам, которым невозможно было выполнить операцию из-за наличия сопутствующих осложнений. Тем не менее в ходе нескольких исследований была изучена эффективность применения простатических стентов в качестве первичного лечения пациентов, у которых отсутствовали какие-либо значимые сопутствующие заболевания [2, 3].

Установка простатического стента возможна только при сохранной функции детрузора (способность мочевого пузыря к опорожнению). В отличие от этого при установке постоянного катетера происходит пассивное опорожнение мочевого пузыря [4]. Стенты могут быть временными и постоянными. Постоянные стенты являются биологически совместимыми, в результате чего возможна эпителизация,



исход которой — погружение стента в ткани уретры. Временные стенты не подвергаются эпителизации. Они могут быть биологически стабильными и биоразрушаемыми. Временные стенты можно применять с целью временного снижения выраженности доброкачественной простатической обструкции у пациентов, у которых имеются временные противопоказания к операции, и у больных, перенесших минимально инвазивное лечение [4].

#### **4.6.2. Оперативный прием**

Установка стента обычно выполняется под местной анестезией в амбулаторных условиях. Перед операцией врач измеряет длину простатической части уретры, что позволяет подобрать стент нужной длины. Во время операции пациент находится в литотомическом положении, при этом врач проводит стент через уретру до тех пор, пока верхушка простатической части стента не окажется расположенной в мочевом пузыре. Стент не должен располагаться в области наружного сфинктера уретры, так как это может стать причиной развития стрессового недержания мочи. После установки стента следует убедиться в правильности его расположения. Для этого необходимо провести ультразвуковое исследование брюшной полости или цистоскопию. Удаление временного стента выполняется путем вытягивания его за специальную нить или с помощью щипцов под эндоскопическим контролем. Удаление постоянного стента, особенно в случае его миграции, инкрустации или при обрастании эпителием, является более сложной процедурой, при которой обычно требуется общая анестезия. Профилактического назначения антибиотиков, как правило, не требуется, за исключением тех случаев, когда отмечаются положительные результаты посева мочи.

#### **4.6.3. Эффективность**

В настоящее время проведено лишь несколько небольших ситуационных исследований, в ходе которых изучалась эффективность лечения пациентов путем установки стентов, имеющих различный дизайн и изготовленных из разнообразных материалов. УД данных, полученных в этих исследованиях и свидетельствующих о возможности применения стентов, был низким. В табл. 21 представлена информация о наиболее значимых исследованиях [2, 5–9]. Во всех исследованиях в период наблюдения многие пациенты отказывались от дальнейшего участия в испытании. На сегодняшний день было проведено только одно РКИ, в ходе которого сравнивали 2 варианта установки простатических стентов без визуального контроля по поводу доброкачественной простатической обструкции [10]. Плацебоконтролируемые исследования, а также сравнительные исследования эффективности стентирования и других методов лечения на данный момент не проводились. Простатический стент, устанавливаемый без визуального контроля (BPS), является временным мягким силиконовым стентом, состоящим из нити для удаления и подающего устройства. Существует 2 типа указанных стентов: BPS-1 и BPS-2. Отличие BPS-2 заключается в том, что он имеет дополнительный 2-сантиметровый бульбарный сегмент. Бульбарный сегмент значительно снижает частоту миграции стента (5 % случаев при BPS-2 и 85 % – при BPS-1), однако также вызывает выраженное ощущение дискомфорта [10]. После установки BPS-2 отмечают более значимое снижение выраженности симптомов и более существенное улучшение мочеиспускательной функции, чем после установки стента BPS-1. Однако статистически значимо только различие в показателях  $Q_{\max}$ . Результаты данного исследования свидетельствуют в пользу того, что дизайн стента является фактором, определяющим его эффективность и безопасность [10].

#### *Постоянные стенты (эндоуретральный протез UroLume)*

Типичным постоянным стентом является эндоуретральный протез UroLume. Недавно при выполнении систематического обзора были проанализированы результаты 20 ситуационных исследований, в ходе которых стент UroLume был установлен 990 пациентам [11]. Информация о выраженности симптомов была представлена в протоколах 10 исследований. Установка стентов характеризовалась снижением выраженности симптомов. Несмотря на то что в различных исследованиях оценка симптомов проводилась в разные моменты времени, их выраженность после установки стентов снижалась. Снижение выраженности симптомов по шкале Madsen–Iversen составило 7,9–14,3 балла, а по шкале IPSS – 10–12,4 [11]. Кроме того, после стентирования показатель  $Q_{\max}$  в среднем возрос на 4,2–13,1 мл/с. Анализ объединенных данных о пациентах, использовавших постоянный трансуретральный катетер, показал, что после установки стента UroLume у 84 % (148/176) из них отмечалось восстановление произвольного мочеиспускания, при этом средний показатель  $Q_{\max}$  составил 8,8–20 мл/с. Через 12 лет наблюдения средние показатели IPSS,  $Q_{\max}$  и PVR равнялись 10,82; 11,5 мл/с и 80 мл соответственно [12].

#### *Не подвергающийся эпителизации (временный) простатический стент (Memokath)*

Оценка эффективности применения не подвергающегося эпителизации простатического стента была наилучшим образом выполнена в ходе систематического обзора, посвященного стенту Memokath (самораскрывающийся простатический стент) [13]. В систематический обзор были включены данные о 839 пациентах, участвовавших в 14 исследованиях. Анализ результатов 7 исследований продемонстрировал, что у пациентов, которым была выполнена установка стента Memokath, выраженность

симптомов по IPSS снижается на 11–19 баллов, а по шкале Madsen–Iversen – на 9. Однако следует отметить, что оценка выраженности симптомов в различных исследованиях проводилась через разные промежутки времени после установки стента. Установка стента сопровождалась увеличением показателя  $Q_{\max}$ , который также в разных исследованиях измерялся через разное число дней после установки стента [13].

#### 4.6.4. Переносимость и безопасность

В целом осложнениями стентирования могут быть неправильное расположение стента, его миграция, инкрустация, низкая переносимость из-за обострения СНМП [4]. К основным побочным эффектам стентирования, возникающим непосредственно после операции, относят промежуточные боли или симптомы раздражения мочевых путей, отмечающиеся при мочеиспускании у большинства больных.

По данным систематического обзора, установка стента UroLume оказывается неэффективной в течение 12 мес с момента проведения операции в 16 % случаев (104/666). Основными причинами этого являются неправильное размещение стента во время установки или его миграция (37 % наблюдений), а также рецидив симптомов обструкции или возникновение ощущения раздражения мочевых путей, отмечающееся при мочеиспускании (14 %). Суммарная частота неудач в течение 5 лет с момента выполнения стентирования составляет 27 % (50/188 стентирований), при этом следует учитывать, что многие пациенты перестали участвовать в исследовании, когда оно находилось в фазе наблюдения, или умерли со стентом *in situ* [11]. В ходе исследования с самым продолжительным периодом наблюдения, равным 12 годам, было установлено, что в 18 % случаев ( $n = 11$ ) стент UroLume подвергся эпителизации, 29 стентов было удалено (частота неудач – 47 %) и 22 (34 %) пациента умерли из-за заболеваний, не связанных с СНМП.

#### 4.6.5. Практические вопросы

В результате поиска идеального стента были разработаны различные типы стентов, эффективность которых оценивалась в клинических исследованиях. Установка простатических стентов часто приводит к возникновению побочных эффектов и характеризуется высоким показателем миграции стента, поэтому применение стентов с целью лечения доброкачественной простатической обструкции имеет ограничения. Установка простатических стентов является альтернативой трансуретральной катетеризации пациентов с рецидивирующей задержкой мочи и высоким риском для больного при проведении оперативного вмешательства.

#### 4.6.6. Рекомендации

Рекомендация	УД	СР
Установка простатического стента является альтернативой катетеризации при лечении пациентов, имеющих противопоказания к оперативному вмешательству. Стенты можно использовать с целью временного снижения выраженности доброкачественной простатической обструкции у пациентов, которым были выполнены минимально инвазивные лечебные манипуляции	3	С

УД – уровень доказательности; СР – степень рекомендации.

Таблица 21. Эффективность стентирования – основные исследования (УД 3)

Стент	Число больных	Симптомы		$Q_{\max}$ , мл/с		Частота неудач, % (длительность наблюдения, мес)
		до операции	после операции	до операции	после операции	
Urolume (P) [2]	91	14,1	4,7	9,3	17,1	Абсолютная 15,5 (18)
	44	R	4,6	R	13,7	
Memotharm (P) [5]	123	24,0	6,1*	7,4	16,1*	4 (48)
TITAN (P) [6]	85	15,9 <sup>a</sup>	9,331	8,59*	11,431	Абсолютная 19 (24)
	59	18	5,21	R	11,34	
Spanner (T) [7]	30	22,3	7,1	8,2	11,6	0 (2)
Memokath (T-P) [8]						
	211	20,3	8,22	НД	НД	23 (7 лет)
Horizon конусообразный (T) [9]	108	22	15	9,1	9,6	46 (3)

**Примечание.** (P) – постоянный стент; (T) – временный стент; R – без изменений;

\* – непосредственно после установки; <sup>a</sup> – оценка по шкале Madsen.

#### 4.6.7. Литература

1. Fabian KM [The intra-prostatic “partial catheter” (urological spiral) (author’s transl)]. *Urologe A* 1980 Jul;19(4):236–8. [Article in German].  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7414771>
2. Guazzoni G, Montorsi F, Coulange C et al. A modified prostatic UroLume Wallstent for healthy patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia: a European Multicenter Study. *Urology* 1994 Sep;44(3):364–70.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7521092>
3. Corica AP, Larson BT, Sagaz A et al. A novel temporary prostatic stent for the relief of prostatic urethral obstruction. *BJU Int* 2004 Feb;93(3):346–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14764134>
4. Vanderbrink BA, Rastinehad AR, Badlani GH. Prostatic stents for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol* 2007 Jan;17(1):1–6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17143103>
5. Gesenberg A, Sintermann R. Management of benign prostatic obstruction in high risk patients: longterm experience with the Memotherm stent. *J Urol* 1998 Jul;160(1):72–6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9628608>
6. Kaplan SA, Chiou RK, Morton WJ et al. Long-term experience utilizing a new balloon expandable prostatic endoprosthesis: the Titan stent. North American Titan Stent Study Group. *Urology* 1995 Feb;45(2):234–40.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7855972>
7. Corica AP, Larson BT, Sagaz A et al. A novel temporary prostatic stent for the relief of prostatic urethral obstruction. *BJU Int* 2004 Feb;93(3):346–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14764134>
8. Perry MJA, Roodhouse AJ, Gidlow AB et al. Thermo-expandable intraprostatic stents in bladder outlet obstruction: an 8-year study. *BJU Int* 2002 Aug;90(3):216–23.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12133055>
9. van Dijk MM, Mochtar CA, Wijkstra H et al. The bell-shaped Nitinol prostatic stent in the treatment of lower urinary tract symptoms: experience in 108 patients. *Eur Urol* 2006 Feb;49(2):353–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16426738>
10. Kijvikai K, van Dijk M, Pes PL et al. Clinical utility of “blind placement” prostatic stent in patients with benign prostatic obstruction: a prospective study. *Urology* 2006 Nov;68(5):1025–30.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17113894>
11. Armitage JN, Cathcart PJ, Rashidian A et al. Epithelializing stent for benign prostatic hyperplasia: a systematic review of the literature. *J Urol* 2007 May;177(5):1619–24.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17437773>
12. Masood S, Djaladat H, Kouriefs C et al. The 12-year outcome analysis of an endourethral wallstent for treating benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2004 Dec;94(9):1271–4.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15610103>
13. Armitage JN, Rashidian A, Cathcart PJ et al. The thermo-expandable metallic stent for managing benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *BJU Int* 2006 Oct;98(4):806–10.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16879446>

#### 4.7. Новейшие оперативные методы лечения

##### 4.7.1. Интрапростатические инъекции этанола

###### 4.7.1.1. Механизм действия

При лечении ДППЖ-СНМП в паренхиму ПЖ вводят абсолютный (дегидрированный 95–98 %) этиловый спирт. Точный механизм действия этанола на ткани животных и человека не установлен. Действие этанола исследовали на собаках, при этом было выявлено, что вещество способно вызывать воспаление, коагуляционный некроз, сопровождающийся денатурацией белков и лизисом клеточных мембран. В конечном счете все это приводит к атрофии и разрушению тканей ПЖ, в результате чего формируется полость [1–4]. Некроз тканей обычно был клиновидным [4]. Корреляционная связь между объемом вводимого этанола и размером некроза тканей была умеренно выраженной [4]. В ходе эксперимента на собаках формирование полости в ПЖ происходило через 7 дней с момента осуществления инъекции этанола [3].

###### 4.7.1.2. Оперативный прием

Жидкий дегидрированный этиловый спирт или гелеобразный этанол вводят в паренхиму ПЖ с помощью игл 20–22-го калибра трансуретрально, трансперинеально или трансректально. Трансуретральная

методика (TEAP или TUEIP) введения используется чаще [5, 14], чем трансперинеальная [11, 15, 16] или трансректальная [11].

Для облегчения трансуретрального введения этанола были сконструированы специальные устройства (InecTx™ в США и Prostaject™ в Европе) [17]. Единого мнения относительно того, какой объем вещества следует вводить и сколько участков железы должно быть обработано, не существует. Это зависит от объема ПЖ, длины уретры, наличия или отсутствия средней доли. Объем инъекций этанола в различных исследованиях варьировал от 2 до 25 мл (при этом объем инъекции мог достигать 42 % от объема тканей ПЖ).

Данную манипуляцию можно проводить под местной анестезией в сочетании с седацией при сохраненном сознании, однако большинство пациентов предпочитают регионарную или общую анестезию. Длительность манипуляции обычно не превышает 30 мин. В большинстве случаев после лечения требуется установка постоянного катетера.

#### 4.7.1.3. Эффективность

На данный момент опубликовано 12 исследований [5–16] (табл. 22), в большинстве из которых принимали участие пациенты, рефрактерные к медикаментозному лечению. Пациенты с задержкой мочи участвовали только в 1 исследовании [10]. Рандомизации пациентов при выборе способа лечения ДГПЖ-СНМП или доброкачественной простатической обструкции (инъекция этанола, ТУРПЖ или другие методы) в ходе данных исследований не проводилось. Средняя длительность периода наблюдения в исследованиях варьировала от 12 до 208 нед (3–48 мес).

В большинстве исследований после выполнения инъекции этанола зарегистрировано существенное снижение показателей IPSS (от –41 до –71 %) и PVR (от –6 до –99 %), а также значительное увеличение показателя  $Q_{max}$  (от +35 до +155 %) и улучшение качества жизни – IPSS-QoL (от –47 до –60 %). Существенное уменьшение объема ПЖ (от –4 до –45 %) выявлено приблизительно в половине исследований. Через 1–2 года после первоначального выраженного снижения объема ПЖ снова отмечалось ее увеличение, однако при этом показатели пиковой скорости потока мочи при мочеиспускании и выраженность СНМП были лучше, чем до лечения [8]. Прогностически значимый параметр, влияющий на эффективность лечения, и зависимость эффекта от дозы вещества установлены не были [9, 12].

По данным нескольких исследований, частота проведения повторных операций (обычно повторная инъекция этанола, ТУРПЖ или открытая простатэктомия) в течение 1 года с момента осуществления манипуляции была значительной. Информация о сохранности клинического эффекта в сроки, превышающие 1 год после манипуляции, практически отсутствует. По данным одного исследования, в ходе которого длительность периода наблюдения в среднем равнялась 3 годам, необходимость в назначении повторного лечения отмечалась в 41 % случаев [8].

**Таблица 22. Результаты лечения ДГПЖ-СНМП или доброкачественной простатической обструкции путем интрапростатических инъекций при наличии у пациентов устойчивости к медикаментозному лечению или задержки мочи**

Исследования	Длительность, нед	Число больных	Изменение симптомов (IPSS)		Изменение $Q_{max}$		Изменение PVR		Изменение объема ПЖ		УД
			абс.	%	мл/с	%	мл	%	мл	%	
Goya et al. (1999) [5]	12	10	–10,9 <sup>1</sup>	–47	+5,1 <sup>1</sup>	+64	–79,8 <sup>1</sup>	–62	–2,1	–4	3
Savoca et al. (2001) [15]	24	8	–11 <sup>1</sup>	–52	+5 <sup>1</sup>	+46	–103 <sup>1</sup>	–79	НД	НД	3
Ditrolio et al. (2002) [6]	52	15	–16,5	–74	+6,2	+109	НД	НД	–21,6	–45	3
Plante et al. (2002) [7]	52	5	–9,6 <sup>1</sup>	–41	+3,2	+32	–7,6	–6,4	–15,8 <sup>1</sup>	–30	2b
Chiang et al. (2003) [16]	12 (24)	11	–9,2 <sup>1</sup>	–52	+8,2 <sup>1</sup>	+155	–203,2 <sup>1</sup>	–88	–2,2	–5	3
Goya et al. (2004) [8]	156	34	–8,7 <sup>1</sup>	–40	+4,4 <sup>1</sup>	+65	–65 <sup>1</sup>	–70	+2,1	+4	3
Grise et al. (2004) [9]	52	115 (94)	–10,3 <sup>1</sup>	–50	+3,5 <sup>1</sup>	+35	НД	НД	–7,4 <sup>1</sup>	–16	2b
Mutaguchi et al. (2006) [10]†	64	16	Восстановление произвольного мочеиспускания в 87,5 % случаев Среднее значение PVR – 60 мл				–19,7 <sup>1</sup>	–34			3
Larson et al. (2006) [11]	52	65	–9,4 <sup>1</sup>	–44	+2,8 <sup>1</sup>	+33	НД	НД	НД	НД	3

Plante et al. (2007) [12]*	24	79	от -10,6 до -13,41	от -47 до -55	от +3,2 до +8,11	от +37 до +94	от -1,2 до -27,31	от -1 до -26	от -5,6 до -11,21	от -13 до -25	2b
Magno et al. (2008) [13]	52	36	-13,3 <sup>1</sup>	-47	+9,2 <sup>1</sup>	+154	-286,4 <sup>1</sup>	-99	-12,7	-19	3
Sakr et al. (2009) [14]	208	35	-12,1 <sup>1</sup>	-55	+11 <sup>1</sup>	+186	-32,6 <sup>1</sup>	-47	-2,8 <sup>1</sup>	-5	3

<sup>1</sup>Статистически значимо по сравнению с исходным уровнем (индексировано, если оценивали); † – пациенты с задержкой мочи; \*пациенты были разделены на 3 группы с целью сравнения эффективности трансуретральных, трансректальных и трансперинеальных инъекций.

#### 4.7.1.4. Переносимость и безопасность

К частым побочным эффектам относятся:

- промежностные или абдоминальные боли/дискомфорт;
- нарушение накопительной функции мочевого пузыря (< 40 %);
- гематурия (< 40 %);
- ИМП или эпидидимит;
- задержка мочи.

Более редкими (< 5 % случаев) побочными эффектами являются:

- снижение либидо;
- ретроградная эякуляция;
- urgentное недержание мочи;
- стеноз уретры;
- эректильная дисфункция.

В опытах на животных было установлено, что перинеальный способ введения этанола ассоциирован с высоким риском повреждения сфинктера уретры и развитием стрессового недержания мочи [1]; аналогичной зависимости при исследованиях на людях не отмечено [15, 16]. Через 6 мес после осуществления манипуляции у 1 больного в мочевом пузыре был выявлен большой камень, причиной формирования которого, по-видимому, явилась кальцификация некротизированных тканей ПЖ [18]. Также имеются данные о 2 случаях развития серьезных осложнений вследствие выполнения инъекций этанола – некроза мочевого пузыря, являющегося показанием к цистэктомии, и деривации мочи [9].

#### 4.7.1.5. Практические вопросы

Интрапростатическая инъекция этанола – минимально инвазивный метод лечения пациентов с ДППЖ-СНМП или доброкачественной простатической обструкцией. Тем не менее механизм действия, критерии отбора пациентов и особенности аппликаций этанола (объем инъекций и число участков инъекции) на сегодняшний день не достаточно изучены. В некоторых случаях возможно развитие тяжелых побочных эффектов, а информация об отдаленных результатах лечения практически отсутствует. Таким образом, интрапростатическая инъекция этанола остается методом лечения, используемым в экспериментальных целях, и не должна применяться за рамками исследований.

Адекватную оценку эффективности и целесообразности интрапростатической инъекции этанола можно будет дать только после проведения РКИ с длительным периодом наблюдения, направленных на сравнение данного метода лечения с ТУРПЖ, другими минимально инвазивными манипуляциями или медикаментозным лечением.

#### 4.7.1.6. Рекомендации

Рекомендации	УД	СР
Интрапростатические инъекции этанола при ДППЖ-СНМП, развившихся на фоне доброкачественной простатической обструкции или доброкачественного увеличения ПЖ, на сегодняшний день являются экспериментальными методами лечения	3	
Интрапростатические инъекции этанола не должны использоваться вне клинических исследований		C

#### 4.7.1.7. Литература

1. Littrup PJ, Lee F, Borlaza GS et al. Percutaneous ablation of canine prostate using transrectal ultrasound guidance. Absolute ethanol and Nd:YAG laser. Invest Radiol 1988 Oct;23(10):734–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3056869>
2. Levy DA, Cromeens DM, Evans R et al. Transrectal ultrasound-guided intraprostatic injection of absolute ethanol with and without carmustine: a feasibility study in the canine model. Urology 1999 Jun;53(6):1245–51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10367863>

3. Zvara P, Karpman E, Stoppacher R et al. Ablation of canine prostate using transurethral intraprostatic absolute ethanol injection. *Urology* 1999 Sep;54(3):411–5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10475344>
4. Plante MK, Gross AL, Kliment J et al. Intraprostatic ethanol chemoablation via transurethral and transperineal injection. *BJU Int* 2003 Jan;91(1):94–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12614259>
5. Goya N, Ishikawa N, Ito F et al. Ethanol injection therapy of the prostate for benign prostatic hyperplasia: preliminary report on application of a new technique. *J Urol* 1999 Aug;162(2):383–6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10411043>
6. Ditrolio J, Patel P, Watson RA et al. Chemo-ablation of the prostate with dehydrated alcohol for the treatment of prostatic obstruction. *J Urol* 2002 May;167(5):2100–3. (Level 3).  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11956449>
7. Plante MK, Bunnell ML, Trotter SJ et al. Transurethral prostatic tissue ablation via a single needle delivery system: initial experience with radio-frequency energy and ethanol. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2002;5(3):183–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12496979>
8. Goya N, Ishikawa N, Ito F et al. Transurethral ethanol injection therapy for prostatic hyperplasia: 3-year results. *J Urol* 2004 Sep;172(3):1017–20.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15311027>
9. Grise P, Plante M, Palmer J et al. Evaluation of the transurethral ethanol ablation of the prostate (TEAP) for symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH): a European multi-center evaluation. *Eur Urol* 2004 Oct;46(4):496–501.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15363567>
10. Mutaguchi K, Matsubara A, Kajiwara M et al. Transurethral ethanol injection for prostatic obstruction: an excellent treatment strategy for persistent urinary retention. *Urology* 2006;68:307–11.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16904442>
11. Larson BT, Netto N, Huidobro C et al. Intraprostatic injection of alcohol gel for the treatment of benign prostatic hyperplasia: preliminary clinical results. *Scientific World Journal* 2006 Sep;6:2474–80.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17619720>
12. Plante MK, Marks LS, Anderson R et al. Phase I/II examination of transurethral ethanol ablation of the prostate for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2007 Mar;177(3): 1030–5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296405>
13. Magno C, Mucciardi G, Galm A et al. Transurethral ethanol ablation of the prostate (TEAP): an effective minimally invasive treatment alternative to traditional surgery for symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH) in high-risk comorbidity patients. *Int Urol Nephrol* 2008;40(4):941–6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18478352>
14. Sakr M, Eid A, Shoukry M et al. Transurethral ethanol injection therapy of benign prostatic hyperplasia: four-year follow-up. *Int J Urol* 2009 Feb;16(2):196–201.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19054163>
15. Savoca G, De Stefani S, Gattuccio I et al. Percutaneous ethanol injection of the prostate as minimally invasive treatment for benign prostatic hyperplasia: preliminary report. *Eur Urol* 2001 Nov;40(5):504–8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11752856>
16. Chiang PH, Chuang YC, Huang CC et al. Pilot study of transperineal injection of dehydrated ethanol in the treatment of prostatic obstruction. *Urology* 2003 Apr;61(4):797–801.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12670568>
17. Ditrolio J, Patel P, Watson RA et al. An endoscopic injection device: a potential advance in the transurethral treatment of benign prostatic obstruction. *BJU Int* 2003 Jul;92(1):143–5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12823400>
18. Ikari O, Leitao VA, D'Ancona CA et al. Intravesical calculus secondary to ethanol gel injection into the prostate. *Urology* 2005 May;65(5):24–5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15882750>

#### 4.7.2. **Интраростатические инъекции ботулинического токсина**

##### 4.7.2.1. **Механизм действия**

Ботулинический токсин является экзотоксином бактерий *Clostridium botulinum*. Данный токсин, молекула которого имеет молекулярную массу 150 кДа, является самым мощным нейротоксином, вызывающим ботулизм (пищевой, раневой или новорожденных). Существует 7 подтипов ботулотоксина (А–G), при этом подтипы А и В используют в медицине.

Для лечения ДГПЖ-СНМП или доброкачественной простатической обструкции применяют только ботулотоксин А, который используется в виде интраростатических инъекций. Механизм действия токсина изучался в экспериментах на животных, однако досконально понять его не удалось. Ботулотоксин А по-

давляет высвобождение нейромедиаторов (например, ацетилхолина и норадреналина) пресинаптической мембраной нервов [1]. Ботулотоксин А снижает выраженность СНМП напрямую или опосредованно, что реализуется через такие механизмы, как подавление активности сенсорных нейронов ПЖ и афферентных сигналов, идущих в центральную нервную систему [3], релаксация гладкомышечных клеток паренхимы ПЖ и снижение доброкачественной простатической обструкции [4–6], а также индукция апоптоза простатических (эпителиальных) клеток, следствием которой являются атрофия тканей и снижение объема железы [2–4]. Релаксация гладкомышечных клеток может являться следствием ингибирования  $\alpha$ 1А-адренорецепторов [3]. Подавление активности сенсорных нейронов ПЖ и афферентных сигналов, а также ингибирование  $\alpha$ 1А-адренорецепторов объединены под общим термином «химическая денервация», которая, возможно, негативным образом сказывается на росте ПЖ.

#### 4.7.2.2. Оперативный прием

Ботулотоксин А под контролем ультразвука можно вводить в паренхиму ПЖ трансперинеально, трансуретрально или трансректально. Инъекции выполняют иглой 21–23-го калибра.

Чаще всего применяется трансперинеальный способ [7–13], трансуретральный [5] и трансректальный способы [14, 15] используют реже. Во всех исследованиях, за исключением одного, применяли препарат ботокс™ (Allergan, Ирвин, шт. Калифорния, США) [13].

В различных исследованиях препарат использовался в разных дозировках (100–300 Ед. ботокса™ или 300–600 Ед. диспорта™) и титрах (25–50 Ед. ботокса™/мл или 75 Ед. диспорта™/мл), однако дозы и титры вещества не подвергались систематическому исследованию. Ботокс™ использовался в дозировке 100 Ед. при объеме ПЖ < 30 мл, 200 Ед. – при объеме ПЖ 30–60 мл и 300 Ед. – при объеме ПЖ > 60 мл [9]. Диспорт™ применяли в дозировке 300 Ед. при объеме ПЖ < 30 мл и в дозировке 600 Ед. – при объеме ПЖ > 30 мл [13]. В большинстве случаев вещества вводили без предварительной общей анестезии, локальной анестезии или седации.

#### 4.7.2.3. Эффективность

На сегодняшний день опубликовано 11 исследований (табл. 23), в ходе которых изучалась эффективность интрапростатических инъекций ботулотоксина А при лечении ДГПЖ-СНМП у пациентов, нуждающихся в медикаментозном лечении или устойчивых к нему, а также у больных, которым была установлен постоянный катетер вследствие острой или хронической задержки мочи [5, 14, 15]. Только 2 исследования были рандомизированными, при этом в одном из них эффективность ботулотоксина сравнивалась с эффективностью физиологического раствора [7], а в другом – с эффективностью  $\alpha$ -адреноблокаторов [12]. В большинстве из опубликованных исследований пациентам выполнялась только 1 инъекция ботулотоксина А, а средний период наблюдения равнялся 12–120 нед (3–30 мес). Во всех исследованиях отмечено значительное снижение выраженности симптомов (IPSS – от –39 до –79), увеличение  $Q_{max}$  – от +27 до +122 % и уменьшение объема ПЖ (от –11 до –61 %). Снижение остаточного объема мочи также отмечалось во всех исследованиях, однако значительные изменения данного показателя были выявлены приблизительно только в половине исследований.

По данным одного РКИ, эффективность ботулотоксина А как средства, используемого для снижения выраженности симптомов, уменьшения объема ПЖ, остаточного объема мочи и увеличения  $Q_{max}$ , оказалась значительно выше, чем эффективность физиологического раствора. Существенное изменение параметров по сравнению с исходными значениями и со значениями в группе больных, которым выполняли инъекции физиологического раствора, были отмечены в течение первого месяца лечения [7].

При лечении пациентов с задержкой мочи было установлено, что в течение 1 мес после выполнения инъекций ботулотоксина А у 80–100 % пациентов имело место восстановление способности произвольного мочеиспускания, при этом данная функция сохранялась в течение всего периода наблюдения.

Информация об отдаленных эффектах и длительности лечения практически отсутствует. Несмотря на стабильное улучшение симптомов, показателей  $Q_{max}$  и PVR, объем ПЖ, по-видимому, снова начинал увеличиваться через 6–12 мес с момента окончания лечения [11–14]. Необходимость в проведении повторного лечения после осуществления инъекций ботулотоксина А возникала в 29 % случаев [11].

**Таблица 23. Результаты лечения ДГПЖ-СНМП, доброкачественной простатической обструкции или задержки мочи путем интрапростатических инъекций ботулинического токсина (Ботокс™)**

Исследование	Длительность, нед	Число больных	Изменение симптомов (IPSS)		Изменение $Q_{max}$		Изменение PVR		Изменение объема ПЖ		УД
			абс.	%	мл/с	%	мл	%	мл	%	
Maria et al. (2003) [7]*	52	30	–14,4 <sup>1,2</sup>	–62	+6,9 <sup>1</sup>	+85	–102 <sup>1,2</sup>	–81	–32 <sup>1,2</sup>	–61	1b
Chuang et al. (2005) [8]*	40	16	–9,8 <sup>1</sup>	–52	+5,3 <sup>1</sup>	+73	–41	–60	–31	–16	3

Kuo (2005) [5]†	24	10	Восстановление произвольного мочеиспускания в 100 % случаев	+4 <sup>1</sup>	+53	-206 <sup>1</sup>	-85	-17 <sup>1</sup>	-24	3		
Chuang et al. (2006) [9]*	52	41		-11 <sup>1</sup>	-57	+4,1 <sup>1</sup>	+59	-68	-42	-71	-13	3
Park et al. (2006) [10]*	24	23		-9,3 <sup>1</sup>	-39	+2 <sup>1</sup>	+28	-49 <sup>1</sup>	-45	-71	-14	3
Chuang et al. (2006) [4]	12	8		-15 <sup>1</sup>	-79	+6,5 <sup>1</sup>	+73	-155,5	-88	-12,1 <sup>1</sup>	-20	3
Silva et al. (2008) [14]†*	12 (24)	21 (10)	Восстановление произвольного мочеиспускания в 80 % случаев	+11,4	НД	Среднее значение PVR – 66 мл		-20 <sup>1</sup>		-29		3
Brisinda et al. (2009) [11]*	120	77		-13 <sup>1</sup>	-54	+5,9 <sup>1</sup>	+69	-65 <sup>1</sup>	-71	-27,2 <sup>1</sup>	-50	3
Kuo и Liu (2009) [12]*	52	30		-7,1 <sup>1</sup>	-46	+2,3 <sup>1</sup>	+27	+21	+23	-13 <sup>1</sup>	-14	1b
Silva et al. (2009) [15]†*	72	11	Восстановление произвольного мочеиспускания в 100 % случаев	+10,5	НД	Среднее значение PVR – 58 мл		-9,2 <sup>1</sup>		-11		3
Nikoobakht et al. (2010) [13]‡	52	72		-11,3 <sup>1</sup>	-57	+7,7 <sup>1</sup>	+122	-34 <sup>1</sup>	-68	НД	3	3

<sup>1</sup>Статистически значимо по сравнению с исходным уровнем (индексировано, если оценивали); <sup>2</sup>статистически значимо по сравнению с плацебо (физиологический раствор) или α-адреноблокаторами; † – пациенты с острой или хронической задержкой мочи; \*Ботокс™; ‡ – Диспорт™.

#### 4.7.2.4. Переносимость и безопасность

Во всех исследованиях отмечалась хорошая переносимость инъекций ботулотоксина А пациентами, данных о возникновении системных побочных эффектов лечения не зарегистрировано. Осуществления постоперационной аналгезии не требовалось.

К побочным эффектам относились дизурия (< 19 % случаев), гематурия (< 14 %) и острый простатит, который был выявлен у 1 (2 %) пациента. Задержка мочи отмечалась менее чем в 6 % случаев, однако в раннем послеоперационном периоде (длительность от 1 нед до 1 мес) всем пациентам проводилась трансуретральная или асептическая периодическая катетеризации [8, 14].

#### 4.7.2.5. Практические вопросы

Инъекции ботулотоксина А в паренхиму ПЖ, по-видимому, являются многообещающим и быстро выполняемым минимально инвазивным методом лечения с низкой частотой развития осложнений, который можно использовать при ведении пациентов с устойчивостью к медикаментозному лечению или с задержкой мочи.

Несмотря на отличные результаты опубликованных исследований и однородность исходов лечения, следует отметить, что инъекции ботулотоксина А выполнялись небольшой группе больных, при этом исследования характеризовались небольшим периодом наблюдения. На данный момент опубликовано только 2 РКИ. Для адекватной оценки эффективности и целесообразности применения интрапростатических инъекций ботулотоксина А необходимо провести дополнительные исследования с более масштабной выборкой пациентов, более продолжительным периодом наблюдения и рандомизацией больных на группы с целью сравнения эффективности ботулотоксина с эффективностью инъекций физиологического раствора, различных препаратов, ТУРПЖ или других минимально инвазивных методов лечения ДППЖ-СНМП.

#### 4.7.2.6. Рекомендации

Рекомендации	УД	СР
Интрапростатические инъекции ботулотоксина при ДППЖ-СНМП, развившихся на фоне доброкачественной простатической обструкции, доброкачественного увеличения ПЖ или задержки мочи, на сегодняшний день являются экспериментальными методами лечения	3	С
Интрапростатические инъекции ботулотоксина не должны использоваться вне клинических исследований		

УД – уровень доказательности; СР – степень рекомендации.



#### 4.7.2.7. *Лумепамура*

1. Smith CP, Franks ME, McNeil BK et al. Effect of botulinum toxin A on the autonomic nervous system of the rat lower urinary tract. *J Urol* 2003 May;169(5):1896–900.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12686869>
2. Doggweiler R, Zermann DH, Ishigooka M et al. Botox-induced prostatic involution. *Prostate* 1998 Sep;37(1):44–50.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9721068>
3. Chuang YC, Huang CC, Kang HY et al. Novel action of botulinum toxin on the stromal and epithelial components of the prostate gland. *J Urol* 2006 Mar;175(3 Pt 1):1158–63.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469644>
4. Chuang YC, Tu CH, Huang CC et al. Intraprostatic injection of botulinum toxin type-A relieves bladder outlet obstruction in human and induces prostate apoptosis in dogs. *BMC Urology* 2006 Apr;6:12.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16620393>
5. Kuo HC. Prostate botulinum A toxin injection – an alternative treatment for benign prostatic obstruction in poor surgical candidates. *Urology* 2005 Apr;65(4):670–4.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15833506>
6. Lin AT, Yang AH, Chen KK. Effects of botulinum toxin A on the contractile function of dog prostate. *Eur Urol* 2007 Aug;52(2):582–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17386969>
7. Maria G, Brisinda G, Civello IM et al. Relief by botulinum toxin of voiding dysfunction due to benign prostatic hyperplasia: results of a randomized, placebo-controlled study. *Urology* 2003 Aug;62(2):259–64.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12893330>
8. Chuang YC, Chiang PH, Huang CC et al. Botulinum toxin type A improves benign prostatic hyperplasia symptoms in patients with small prostates. *Urology* 2005 Oct;66(4):775–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16230137>
9. Chuang YC, Chiang PH, Yoshimura N et al. Sustained beneficial effects of intraprostatic botulinum toxin type A on lower urinary tract symptoms and quality of life in men with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2006 Nov;98(5):1033–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16956361>
10. Park DS, Cho TW, Lee YK et al. Evaluation of short term clinical effects and presumptive mechanism of botulinum toxin type A as a treatment modality of benign prostatic hyperplasia. *Yonsei Med J* 2006 Oct;47(5):706–14.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17066515>
11. Brisinda G, Cadeddu F, Vanella S et al. Relief by botulinum toxin of lower urinary tract symptoms owing to benign prostatic hyperplasia: earl and long-term results. *Urology* 2009 Jan;73(1):90–4.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18995889>
12. Kuo HC, Liu HT. Therapeutic effects of add-on botulinum toxin A on patients with large benign prostatic hyperplasia and unsatisfactory response to combined medical therapy. *Scand J Urol Nephrol* 2009;43(3):206–11.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19308807>
13. Nikoobakht M, Daneshpajoo A, Ahmadi H et al. Intraprostatic botulinum toxin type A injection for the treatment of benign prostatic hyperplasia: initial experience with Dysport. *Scand J Urol Nephrol* 2010 Apr;44(3):151–7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20201752>
14. Silva J, Silva C, Saraiva L et al. Intraprostatic botulinum toxin type A injection in patients unfit for surgery presenting with refractory urinary retention and benign prostatic enlargement. Effect on prostate volume and micturition resumption. *Eur Urol* 2008 Jan;53(1):153–9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17825981>
15. Silva J, Pinto R, Carvalho T et al. Intraprostatic botulinum toxin type A injection in patients with benign prostatic enlargement: duration of the effect of a single treatment. *BMC Urology* 2009 Aug;9:9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19682392>

#### 4.8. **Обобщенная информация по лечению**

Выбор лечения зависит от следующих факторов:

- результаты, выявленные во время обследования;
- предпочтения пациента по поводу метода лечения;
- способности данного метода лечения изменить оцененные результаты;
- предполагаемые ожидания с точки зрения скорости начала действия препарата, эффективности, побочных эффектов, качества жизни и прогрессирования заболевания.

В табл. 24 представлена дифференцированная информация о методах консервативного и хирургического лечения, описанных в «Клинических рекомендациях ЕАУ по лечению ненейрогенных СНМП у мужчин». Следует обратить внимание на то, что сочетание методов лечения может давать различные эффекты.

**Таблица 24. Скорость развития эффектов при консервативном или хирургическом лечении и их влияние на основные параметры ненейрогенных СНМП у мужчин**

Лечение	Скорость развития эффектов	СНМП	Урофлоуметрия ( $Q_{max}$ )	Размер ПЖ	PVR	Прогрессирование заболевания
<b>Консервативное:</b>						
динамическое наблюдение, поведенческая терапия	Месяцы	+	+	-	-	?
антагонисты $\alpha$ -адренорецепторов	Дни	++	++	-	+/-	+++ (симптомы)
ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы	Месяцы	+	++	+---	-	+++ (задержка мочи)
антагонисты мускариновых рецепторов	Недели	++ (симптомы нарушения наполнения мочевого пузыря)	-	-	+	?
растительные экстракты	Недели	+	-/+	-	-	+
антагонисты $\alpha$ -адренорецепторов + ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы	Дни	++	++	+---	-/+	+++ (симптомы + задержка мочи)
антагонисты $\alpha$ -адренорецепторов + антагонисты мускариновых рецепторов	Дни	++	++	-	-/+	?
Ингибиторы ФДЭ-5	Недели	++	-	-	-	?
<b>Хирургическое лечение (после удаления катетера):</b>						
ТУРПЖ-ТУИПЖ	Часы	++++	++++	+++	++++	++++
открытая простатэктомия	Часы	++++	++++	++++	++++	++++
ТУМТ	Недели	+++	+++	++	++	+++
TUNA	Недели	+++	+++	++	+	++
HoLEP	Часы	++++	++++	++++	++++	++++
КТР:YAG-лазерное лечение	Дни	+++	+++	++	++	+++
простатические стенты	Часы	++	++	-	+++	?
интрапростатические инъекции этанола	Недели	++	++	+	+	?
интрапростатические инъекции ботулотоксина	Недели	++	+++	+	+	?

**Примечание.** «-» — отсутствие влияния; «+» — слабое влияние; «++» — умеренное влияние; «+++» — сильное влияние; «++++» — очень сильное влияние; «?» — неизвестно.

## 5. ПОСЛЕДУЮЩЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ

### 5.1. Динамическое наблюдение – поведенческая терапия

Пациентам, которые выбирают ДН, необходимо проходить обследование через 6 мес после лечения и затем каждый год при условии, что у них не наступает ухудшения состояния и не появляется абсолютных показаний к хирургическому лечению. В период наблюдения при посещении пациентов рекомендуется отслеживать у них показатели IPSS, выполнять урофлоуметрию и измерять PVR.

### 5.2. Медикаментозное лечение

Пациенты, получающие лечение  $\alpha$ -блокаторами, антагонистами мускариновых рецепторов или общепринятым сочетанием  $\alpha$ -блокаторов и ингибиторов 5 $\alpha$ -редуктазы или антагонистов мускарино-

вых рецепторов, должны проходить обследование через 4–6 нед после начала приема препаратов для оценки эффективности лечения. Если у пациента наблюдается улучшение симптомов при отсутствии побочных эффектов, медикаментозное лечение можно продолжать. Пациентам необходимо проходить обследование через 6 мес после лечения и затем каждый год при условии, что не наступает ухудшения симптомов и не возникает абсолютных показаний к хирургическому лечению. При плановых посещениях врача рекомендуется выполнить оценку показателя IPSS, провести урофлоуметрию и измерить PVR.

При терапии ингибиторами 5 $\alpha$ -редуктазы необходимо проходить обследование через 12 нед и спустя 6 мес для оценки эффективности лечения и определения побочных эффектов. При этом последующие плановые посещения врача аналогичны посещениям по поводу эффективности описанных выше препаратов. При плановых посещениях врача рекомендуется выполнить оценку показателя IPSS, провести урофлоуметрию и измерить PVR.

У пациентов, принимающих десмопрессин, необходимо измерять концентрацию натрия в сыворотке крови на 3-й и 7-й дни лечения, а также спустя 1 мес, и, если уровень натрия в сыворотке крови остается нормальным, – каждые 3 мес. При последующих посещениях врача нужно определить уровень концентрации натрия в сыворотке крови и составить график частоты мочеиспускания и его объема.

Наблюдение за состоянием пациента также следует повторить после подбора необходимой дозы препарата.

### 5.3. Хирургическое лечение

Пациенты, перенесшие операцию на ПЖ, должны наблюдаться у врача в течение 4–6 нед после удаления катетера. Это позволит оценить ответ на проведенное лечение и выявить побочные эффекты. В том случае, если у больного отмечается снижение выраженности симптомов при отсутствии побочных эффектов и осложнений, последующее наблюдение не требуется. Через 4–6 мес при последующих посещениях врача необходимо выполнить оценку показателя IPSS, провести урофлоуметрию и измерить PVR.

### 5.4. Рекомендации

Рекомендация	УД	СР
Последующее наблюдение для всех методов консервативного или оперативного лечения основано на эмпирических данных или теоретических заключениях, но не на научно обоснованных исследованиях	3–4	С

*УД – уровень доказательности; СР – степень рекомендации.*

## 6. СОКРАЩЕНИЯ

*Неполный список общепринятых сокращений*

ГАМП – гиперактивный мочевой пузырь  
ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны  
ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы  
ДГТ – дигидротестостерон  
ДИ – доверительный интервал  
ДН – динамическое наблюдение  
ЕАУ – Европейская ассоциация урологов  
ИМП – инфекция мочевыводящих путей  
НМ – недержание мочи  
НМП – нижние мочевыводящие пути  
ОР – относительный риск  
ПЖ – предстательная железа  
ПСА – простатический специфический антиген  
РКИ – рандомизированное клиническое исследование  
СНМП – симптомы со стороны нижних мочевыводящих путей  
СР – степень рекомендаций  
ТУИПЖ – трансуретральная инцизия предстательной железы  
ТУМТ – трансуретральная микроволновая терапия  
ТУРПЖ – трансуретральная резекция предстательной железы  
УД – уровень доказательности  
ФДЭ – фосфодиэстераза  
цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат  
AVP – аргинин-вазопрессин

BOOI (bladder outlet obstruction (index)) – средний индекс обструкции мочевого пузыря  
CombAT – сочетание аводарта® и тамсулозина  
eNOS – эндотелиальный  
ER – длительное высвобождение  
IFIS – синдром интраоперационной вялости радужной оболочки  
IPSS – международная система суммарной оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы  
IR – немедленное высвобождение  
GITS – гастроинтестинальная терапевтическая система  
MR – регулируемое высвобождение  
MTOPS – медикаментозная терапия симптомов поражений предстательной железы  
NAION – передняя ишемическая оптическая нейропатия  
NO – оксид азота  
NOS – синтаза оксида азота  
nNOS – нейронный  
OCAS – система контролируемой абсорбции при пероральном приеме  
PVR – остаточный объем мочи после мочеиспускания  
 $Q_{max}$  – максимальная скорость потока мочи при свободной урофлуометрии  
QoL – качество жизни  
SR – замедленное высвобождение  
 $t_{max}$  – время достижения максимальной концентрации плазмы  
 $t_{1/2}$  – период полувыведения

### **Конфликт интересов**

Все члены группы по составлению клинических рекомендаций по консервативному лечению ненейрогенных симптомов нижних мочевыводящих путей у мужчин предоставили открытый отчет по всем взаимоотношениям, которые они имеют и которые могут быть восприняты как причина конфликта интересов. Эта информация хранится в базе данных Центрального офиса Европейской ассоциации урологов (ЕАУ). Данные рекомендации были созданы при финансовой поддержке ЕАУ. При этом не использовались внешние источники финансирования и поддержки. ЕАУ – некоммерческая организация, финансовые издержки которой ограничиваются административными расходами, а также оплатой поездок и встреч. Авторам рекомендаций ЕАУ не предоставляла гонораров или какой-либо другой компенсации.