

# Проблема доброякісної гіперплазії передміхурової залози у матеріалах 33-го Конгресу Європейської Асоціації урологів для сексопатологів та андрологів

Ю.М. Гурженко, В.В. Спиридоненко

33-й Конгрес Європейської Асоціації урологів відбувся 16–20 березня 2018 року в м. Копенгаген (Данія). На цьому урологічному форумі досить багато уваги було приділено проблемі доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ).

Один із постерних симпозіумів був цілком присвячений питанням сучасної терапії ДГПЗ та симптомів нижніх сечових шляхів (СНСШ). Він пройшов під головуванням професорів М. Дрейк (Брістоль, Великобританія), Дж. Крут (Острава, Чехія) та Р. Лі (Нью-Йорк, США).

У першій доповіді японські вчені Мацукава Ю., Такаї С., Ішида С., Фунахаші Ю., Маїма Т., Йоші К., Ямамото Т. та Готох М. із Нагойського університету розповіли про терапевтичний ефект тадалафілу у чоловіків із СНСШ. В експериментальних дослідженнях було продемонстровано збільшення експресії фосфодіестерази-4b в епітеліальних клітинах передміхурової залози (ПЗ), переважно навколо фокусів запального процесу. Повідомлення «Тестостерон-замісна терапія здатна зменшити запалення ПЗ у чоловіків з ДГПЗ, метаболічним синдромом та гіпогонадізмом: попередні результати рандомізованого плацебо-контрольованого клінічного випробування» представили на розгляд делегатів Конгресу науковці з Італії Растреллі Г., Ципріані С., Лотті Ф., Селлай І., Комеліо П., Бодді В., Делла П., Пальма М., Гачі М., Серні С., Маггі М. та Виньоцці Л.

На засіданнях, присвячених ДГПЗ, як і в минулому році, обговорювався вплив метаболічного синдрому як на розвиток, так і на прогресування ДГПЗ. Метаболічний синдром і пов'язані з ним супутні захворювання, такі, як порушення об-

міну статевих гормонів та наявність запалення, зумовлюють розвиток і прогресування ДГПЗ.

Фінськими вченими було встановлено, що використання інсуліну асоціювалося зі збільшенням ризику розвитку ДГПЗ і пов'язаних з ДГПЗ хірургічних втручань. У доповіді вчених з Тайваню була підкреслена роль статевих гормонів, зокрема тестостерону, в генезі гіперактивного сечового міхура (ГАСМ). У національному популяційному когортному дослідженні було встановлено, що у пацієнтів із верифікованою карциномою ПЗ, які отримували антиандрогенну терапію, а також у пацієнтів з ДГПЗ під час терапії інгібіторами 5 альфа-редуктази збільшувався ризик розвитку ГАСМ. При цьому нові випадки ГАСМ прямо корелювали з тривалістю антиандрогенної терапії. З'ясувати, чи може збільшення дози  $\alpha$ -блокаторів знизити несприятливі ефекти антихолінергічних засобів для пацієнтів з діагнозом ДГПЗ та ГАСМ, нам допомогли вчені із Південної Кореї під керівництвом професора Дж.С. Лі.

Доповідь «Сучасне лікування СНСШ, викликаних ДГПЗ: проспективне дослідження з контрольною групою» представили нідерландські вчені Ван Дер Вейден Ф., де Інст І., Куйперс М., Де Вріс М., Ламерс Р., Ван Мелік Х. Про тісний зв'язок між ланками первинної медичної допомоги та урологією доповіли аудиторії іспанські науковці Гарсія Рохо Е., Медіна-Поло Й., Сопена-Сутіл Р., Алонсо-Іса М., Гонсалес Паділла Д., Гарсія-Альварес Г., Гарсія-Гомес Б., Гомес-Мартін Ф., Молеро Гарсія М., Переда-Аррегуї Е. та Варгас-Мачука-Кабаньєро М.К.

Дискутабельну доповідь «Комбінація фінастериду і тамсулозину при лікуванні СНСШ у чоловіків: про що думають пацієнти?» представили на розсуд делегатів Конгресу російські науковці Малхасян В., Касьян Г., Семенякін І.,



Пушкар Д. та Євдокимов А. з Московського державного університету.

Про лікувальний ефект альфа-блокатора для післяопераційного утримання сечі, системний огляд та мета-аналіз провели тайванські автори Чен П.С. та Йен Т.С.

Британські вчені Шанмугабаван Ю., Раджа А., Козан А., Рен К., Хілларі К. та Чагал Р. розповіли про власне проспективне багатоцентрове дослідження результатів лікування порушення сечовипускання у чоловіків. Аналіз економічної ефективності фармакотерапії порівняно з хірургічним втручанням для пацієнтів з ДГПЗ провели вчені університету з Торонто (Канада) Елтерман Д. та Шеперд С.

Доповідь «Ноктурия суттєво асоційована з депресивними симптомами у кавказьких європейських чоловіків, які звертаються за медичною допомогою» представили італійські вчені Педерзоли Ф., Бурі Л., Кагороссо П., Вентміглія Е., Казаніга В., Фрего Н., Черігі Ф., Поці Е., Дехто Ф., Монтанарі Е., Габорди Ф., Мироне В., Монторсі Ф. та Салонія А. З повідомленням про зв'язок між синдромом обструктивного апное сну і СНСШ у чоловіків ознайомили учасників Конгресу турецькі науковці Арслан Б., Оздемир Е., Хазар А.І., Цалейзіс Н.К., Калкани А., Озкан А., Цетин Б. та Карак А.С.

У доповіді японських вчених Х. Ямамото та С. Хатакейяма зі співавторами «Дослідження СНСШ, порушень сну, оксидативного стресу у популяції громади» було показано, що частота ніктурії значно впливала на порушення сну і розвиток оксидативного стресу.

Неодноразово на сесіях обговорювалася роль впливу запалення на розвиток проліферативних змін у ПЗ.

Японськими вченими Інамура С., Іто Х., Шінагава Т. зі співавторами з відділу патології пухлин університету м. Фукуї була представлена доповідь «Запалення строми ПЗ, що асоціюється з обструкцією вихідного відділу сечового міхура у пацієнтів з ДГПЗ». Вчені підкреслили роль хронічного запалення як важливого фактора, пов'язаного з ДГПЗ і СНСШ. Авторами у 98,9% зразків (у 177 з 179) тканини ПЗ пацієнтів із ДГПЗ, які зазнали оперативних втручань, були виявлені запальні клітинні інфільтрати. Було встановлено, що запалення строми асоціювалося з наявністю СНСШ, зокрема з обструкцією вихідного відділу сечового міхура, тому що клітини гладеньких м'язів строми були більш схильні до впливу прозапальних цитокінів. Це призводило до більш інтенсивних скорочень і збільшення обструкції вихідного відділу сечового міхура.

У доповіді вчених із Франції «Еякуляторна дисфункція після лікування СНСШ. Що реально думають пацієнти?» було підкреслено, що більше однієї третини пацієнтів із ДГПЗ і СНСШ, яким показано хірургічне лікування, хотіли б зберегти антеградну еякуляцію, незважаючи на ризик несприятливого результату і раннього повернення СНСШ, що може вплинути на вибір урологами методів медикаментозного та хірургічного лікування СНСШ, зумовлених ДГПЗ.

В останній доповіді постерного засідання перспективний аналіз щодо мікробного рівня резистентності у пацієнтів, які перенесли трансуретральну резекцію передміхурової залози (ТУРПЗ), висвітлили бельгійські науковці Ван дер Аа Ф., Ван Рентергем К. та Дж. Зікенхуас.

Заключне слово на постерній сесії промовив професор М. Дрейк (Брістоль, Великобританія).

У рамках Конгресу також була проведена сесія «Дивлячись за межі СНСШ на ДГПЗ і обструкцію, викликану ДГПЗ: чи дійсно це має значення?» під головуванням С. Роеборна (Даллас, США). В ній розглядалися питання зростання поширеності ДГПЗ (за даними аутопсій) у всьому світі, пов'язаної з ростом популяції і старінням населення. Віковий показник зростання ДГПЗ мав кореляцію із збільшенням поширеності СНСШ.

Вік і обструкція, викликана ДГПЗ, були незалежними предикторами гіперактивності детрузора у пацієнтів. Між тим, у клінічних дослідженнях за участю пацієнтів різного віку було встановлено, що частота гіпоактивності детрузора становила від 10% до 50%. У патогенезі гіпоактивності детрузора мали значення порушення центрального та периферійного контролю скорочень сечового міхура, ураження нервових волокон (як еферентних, так і аферентних), різні міогенні чинники (зниження скорочувальної здатності сечового міхура, пов'язаної з обструкцією).

Встановлено, що при нелікованій обструкції вихідного відділу сечового міхура, пов'язаної із ДГПЗ, відбуваються морфологічні, гістологічні, біохімічні та інші зміни в його стінці. Проф. Е. Фіназзі Агро у своїй доповіді «Життя з нелікованою доброякісною простатичною обструкцією: вплив, хід подій і наслідки» зупинився на тому, що неможливо передбачити і не існує достовірних неінвазивних тестів визначення часового інтервалу, коли ДГПЗ спричинює обструкцію вихідного відділу сечового міхура. Епідеміологічні та медичні дослідження демонструють, що розмір ПЗ, рівень ПСА,  $Q_{max}$ , об'єм залишкової сечі (ОЗС) та ініціальні СНСШ асоціюються з прогресуванням захворювання аж до гострої затримки сечі. Розмір ПЗ, рівень ПСА,  $Q_{max}$ , ОЗС також асоціюються з обструкцією вихідного відділу. Зменшення обструкції вихідного відділу сечового міхура значно зменшує прогресування захворювання. Після лікування обструкції вихідного відділу гіперактивність детрузора і амплітуда мимовільних скорочень детрузора теж зменшуються.

Під впливом підвищеного тиску в сечовому міхурі, з розвитком гіпоксії, запалення та порушень іннервації відбувається ремоделювання стінки сечового міхура, в який включаються уротелій, субуротелій, м'язовий шар детрузора. Зменшення експресії Е-кадгеринів у структурах уротелію асоціювалося з більш важкою уротеліальною дисфункцією. У субуротелії запалення перебігало зі збільшенням кількості активних опастистих клітин та збільшенням апоптозу.

Гладком'язові клітини, що характеризувалися малим діаметром, і дегенерація клітин гладкої мускулатури асоціювалися з порушенням скоротливості детрузора. Зазначені процеси ремоделювання у детрузорі проявлялися відкладенням колагену та еластичних волокон у межфасцикулярному та інтрафасцикулярному відділах. Варіабельність форми/розміру гладком'язових клітин і колагеноз корелювали з поганими післяопераційними результатами щодо СНСШ у пацієнтів після ТУРПЗ.

Підвищений гідростатичний тиск у сечовому міхурі збільшує адгезію, гіперплазію і гіпертрофію клітин, а також експресію прозапальних цитокінів. Гіпоксія також збільшує експресію васкулярного ендотеліального фактора росту. Клінічно ремоделінг проявлявся потовщенням стінки сечового міхура та порушенням скоротливості детрузора. Був зроблений висновок, що СНСШ і обструкція вихідного відділу є прогресуючими порушеннями, а прогресія визначається клінічними параметрами й несприятливими наслідками (гостра затримка сечі, оперативні втручання, пов'язані з обструкцією). Клініцисти повинні бути інформовані, що доброякісна простатична обструкція спричинює морфологічне ремоделювання і потенційно більш серйозні функціональні порушення. Цей аспект має враховуватися під час курації таких пацієнтів, а терапевтичні підходи повинні включати не тільки поліпшення СНСШ, але і профілактику патологічного ремоделювання. Специфічні альфа-адреноблокатори здатні знижувати тиск у детрузорі і зменшувати явища обструкції, що є профілактикою ускладнень у хворих на ДГПЗ.

У рамках Конгресу на стенді компанії «Берлін-Хемі АГ/Менаріні груп» був проведений симпозиум, в якому розглядалося питання моніторингу СНСШ. Прем'єрну доповідь зробив керівник відділу маркетингу з урології компанії «Бер-



лін-Хемі АГ» в Європейських країнах Андре Хорсман. Він повідомив, що за даними датського опитування урологів для оцінювання ніктурії щоденники сечовипускання використовуються тільки половиною опитаних лікарів, при цьому в більшості випадків використовувалися щоденники тривалістю 1, максимум 3 доби. Жоден з лікарів не використовував в рутинній практиці моніторинг СНСШ протягом 5–7 діб. Проте тривалий активний моніторинг СНСШ дозволяє своєчасно виявити погіршення стану пацієнта і визначити тактику його подальшого ведення. До уваги слухачів було представлено зручний сучасний інструмент для пацієнтів з порушеннями сечовипускання у вигляді програми мобільного додатку з повністю автоматизованим щоденником сечовипускання.

Мобільний додаток підтримується основними операційними системами і дозволяє реєструвати вживання і вихід рідини протягом доби для відстеження активності сечового міхура, передавати звіти на електронну адресу пацієнта і лікаря. Додаток також дозволяє автоматизувати вимірювання сечі за допомогою портативних пристроїв для урофлоуметрії.

У рамках симпозиуму активно обговорювалися рекомендації Європейської асоціації урологів 2018 року щодо лікування ненейрогенних СНСШ, включаючи доброякісну простатичну обструкцію. Було відзначено, що позиції щодо фітотерапії з лікування СНСШ, спричинених ДГПЗ, не змінилися в поточних рекомендаціях. Фітопрепарати чинять комплексну дію на різні механізми розвитку та прогресування ДГПЗ. На сьогодні найбільш вивченим фітотерапевтичним агентом у лікуванні ДГПЗ залишається екстракт пальми

пилкоподібної *Serenoa repens* (Простамол Уно), що має мультимодальну дію і здатний впливати на основні механізми патогенезу даного захворювання.

Важливість фітотерапії зафіксована в «Клінічних рекомендаціях Європейської асоціації урологів» за 2018 рік, які були видані до Конгресу. Цитуємо:

#### «5.2.1. Рослинні препарати – фітотерапія

**Механізм дії.** Лікарські препарати на основі рослин виготовляються з коренів, насіння, квіткового пилку, кори; можуть бути з екстрактів однієї рослини (монопрепарати) або двох і більше рослин (комбіновані препарати). Найбільш часто застосовують такі рослини як *Cuscuta peruviana* (насіння гарбуза); *Huroxis gorerei* (південноафриканська рослина); *Pygeum africanum* (кора африканського сливового дерева); *Secale cereale* (житній пилко); *Serenoa repens* (синонім *Sabal serrulata*; плоди американської карликової пальми, пальми сереноа) і *Urtica dioica* (корінь кропиви дводомної).

Найважливішими складовими фітотерапії служать фітостероли, бета-ситостерол, жирні кислоти і лектини. У дослідженнях *in vitro* показано, що екстракти рослин мають протизапальні, антиандрогенні або естрогенні властивості; зменшують рівень глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ); пригнічують ароматазу, ліпооксигеназу, фактор росту, що стимулює проліферацію клітин ПЗ, альфа-адренорецептори, 5-альфа-редуктазу, мускаринові холінорецептори, рецептори дигідропіридину або ваніллоїдні рецептори та нейтралізують вільні радикали. Ці властивості не підтверджені в умовах *in vivo*, і точний механізм дії рослинних екстрактів залишається неясним.

**Ефективність.** Екстракти однієї і тієї самої рослини, вироблені різними фірмами, не завжди мають однакову біологічну та клінічну ефективність. Тому ефекти одного і того самого препарату, виготовленого різними виробниками, можуть бути різними. Крім того, навіть дві різні партії препарату, виготовлені одним виробником, можуть містити певні відмінності у концентрації активних інгредієнтів. Під час аналізу сучасних технологій виділення речовин та їхнього впливу на склад/біологічну активність препаратів на основі *Serenoa repens* показано, що результати різних досліджень можна порівнювати тільки у разі відповідності валідованих технік виділення і/або вмісту активної речовини. Отже, фармакокінетичні властивості рослинних екстрактів можуть значно відрізнятися ...

Результати огляду бази даних Кохрана свідчать про те, що у чоловіків, які отримували екстракт *Pygeum africanum*, у два рази частіше описано поліпшення симптомів порівняно з пацієнтами групи плацебо, а ефективність *Serenoa repens* не перевищує таку в плацебо, фінастериду або тамсулозину за показником шкали IPSS (порівняння поліпшення показників IPSS або  $Q_{max}$  з фінастеридом або тамсулозином можна розцінювати як еквівалентність терапії).

Нещодавно опубліковані багатообіцяючі результати короткострокових досліджень з комбінованого використання рослинних препаратів і тамсулозину. Комбінована терапія *Serenoa repens*, *Lycopers (Ly)*, селену (Se) і тамсулозину перевершувала за ефективністю монотерапію (SeR-Ly-Se або тамсулозин) у поліпшенні показника шкали IPSS і збільшенні  $Q_{max}$  у пацієнтів із СНСШ у разі тривалості прийому 12 міс. Хоча комбінована терапія *Serenoa repens* і тамсулозину була ефективнішою за тамсулозин у послабленні симптомів накопичення, між двома групами не виявлено відмінностей у показниках шкали IPSS, домену міктурічних симптомів, індексу якості життя,  $Q_{max}$ , ОЗС, рівнів ПСА і об'єму ПЗ.

**Переносимість та безпека.** Побічні ефекти фітотерапії зазвичай слабо виражені і аналогічні з плацебо. Серйозні небажані явища не були пов'язані з препаратами, які застосовували під час дослідження. Найбільш частими побічними

ефектами були скарги з боку травного тракту. Під час використання препаратів з рослиною *Nuroxix* гоорегі у 0,5% пацієнтів розвивається еректильна дисфункція.

**Практичні питання.** Фітотерапевтичні препарати – гетерогенна група рослинних екстрактів, яка містить різні концентрації активних інгредієнтів. З цієї причини мета-аналізи екстрактів однієї і тієї самої рослини не є достовірними, і їхні результати слід інтерпретувати з обережністю...».

На спільну думку колег-учасників симпозиуму, *Serenoa repens* є високоєфективним фітопрепаратом для моно- і комбінованої терапії при СНСШ в осіб із ДГПЗ і хронічним простатитом (ХП). Було підкреслено, що серед усіх європейських препаратів *Serenoa Repens* в Україні зареєстровані показання до застосування при ХП має тільки Простамол Уно.

Відзначено, що спиртовий метод екстрагування, який використовується компанією «Берлін-Хемі АГ» для отримання Простамолу Уно, забезпечує стабільне утримання діючих речовин у рецептурі препарату.

Для лікування СНСШ в Рекомендаціях ЕАУ за 2018 рік група альфа-1-адреноблокаторів, як і раніше посідає перші позиції завдяки високій ефективності в усуненні СНСШ і безпеці довгострокової терапії. Тамсулозин (Флосін) є найбільш раціональним вибором та оптимальним співвідношенням високої ефективності та безпечності терапії.

Активно обговорювалися можливості використання фітотерапії, у тому числі і в комбінації з альфа-блокаторами, а також у післяопераційний період. Професор Ю.М. Гурженко (Україна) та канд. мед. наук В.В. Спиридоненко поділилися власним досвідом використання довгострокової комбінованої терапії Простамолом Уно і Флосіном у пацієнтів з ДГПЗ після малоінвазивного оперативного втручання – фотоселективної лазерної вапоризації передміхурової залози (ФСЛВПЗ).

Наведена вище наукова робота проводилася під керівництвом професора І.І. Горпинченка у відділі сексопатології та андрології ДУ «Інститут урології НАМН України» протягом 3 років. Вона мала на меті оцінювання клінічної ефективності комбінованої терапії екстрактом *Serenoa repens* (Простамол Уно) та селективним  $\alpha$ -адреноблокатором (Флосін) в осіб із ДГПЗ II–III стадії після проведення ФСЛВПЗ.

Когорта пацієнтів (n=101) була поділена на чотири клінічні групи: у I групі (n=17) хворі після ФСЛВПЗ не приймали медикаментозного лікування, а лише були під наглядом лікарів; у II групі (n=28) хворі отримували монотерапію *Serenoa repens* (Простамол Уно) по 1 капсулі протягом 3 років після вечері; у III групі (n=27) пацієнти отримували тамсулозин (Флосін) у дозі 0,4 мг, по 1 капсулі вранці після їди протягом 3 років; у IV групі (n=29) хворі отримували комбінацію препаратів Простамол Уно та Флосін в анало-

гічних дозах також протягом 3 років. Встановлено, що за умов такого лікування необхідність у проведенні повторної операції через 1 та 3 роки після ФСЛВПЗ у I групі була у 3 та 1 осіб відповідно, у II групі – в 1 та 0 осіб, а в III й IV групах такі випадки не спостерігалися. Це свідчило про високу ефективність як моно-, так і комбінованої післяопераційної терапії у ліквідації СНСШ, спричинених ДГПЗ.

Післяопераційний період після ФСЛВПЗ з приводу ДГПЗ характеризується певним патогенетичним каскадом запальних змін, які відбуваються в її тканинах та тривають поряд із значними функціональними розладами сечовипускання. Монотерапія препаратом Флосін з метою зменшення активності селективних альфа-адренорецепторів у нижніх сечових шляхах, при її безумовно високій ефективності, не здатна впливати на запальний компонент. Останній представлено ексудативно-проліферативними змінами у детрузорі та структурах сфінктерів, ретенційними порушеннями у протоках ПЗ, а також альтерацією (операційною травмою) у вигляді термічної коагуляційної реакції тканин ПЗ. Остання представляє собою потужний протизапальний пусковий механізм з активацією прозапального каскаду простагландинів, лейкотрієнів, розвиток «оксидантного стресу», порушення місцевого імунологічного бар'єру і вторинні детрузорно-сфінктерні дисинергічні прояви.

З метою мінімізації місцевих запальних та гіперпроліферативних порушень показане довгострокове використання екстракту *Serenoa repens*, антифлогогенний ефект якого здатний позитивно впливати на результати післяопераційної реабілітації. Ефективність терапії екстрактом *Serenoa repens* також знаходиться в прямій залежності від ступеня вираженості гіперпластичного процесу і методики оперативного втручання. Найкращі результати у дослідженні були встановлені у хворих, які отримували комбіновану консервативну терапію після ФСЛВПЗ у вигляді вживання добових доз екстракту *Serenoa repens* та тамсулозину.

Отже, у висновках наукового дослідження було зазначено, що реабілітаційні заходи в осіб із ДГПЗ після ФСЛВПЗ потребують довгострокової комбінованої терапії (мінімум 1–3 роки). Остання (застосування Простамолу Уно та Флосіну) є патогенетично обґрунтованою, зменшує запалення у зоні простатовезикулярного комплексу, сприяє швидкій ліквідації іритативних й обструктивних симптомів, покращує показники якості життя пацієнта.

Заключне слово симпозиуму компанії «Берлін-Хемі АГ/Менаріні груп» було надано керівнику відділу маркетингу з урології в Європейських країнах Андре Хорсману. Він подякував учасникам симпозиуму за активну участь і висловив надію на подальшу співпрацю.

Наступний, 34-й Конгрес Європейської Асоціації урологів відбудеться 15–19 березня 2019 року в м. Барселона (Іспанія).