

# Доброякісна гіперплазія передміхурової залози: консервативне лікування

**Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) є поширеною проблемою серед чоловіків старше 50 років, і її поширеність із віком зростає. За останні 20 років фокус лікування ДГПЗ, завдяки появі інгібіторів 5 $\alpha$ -редуктази, змістився з хірургічного на медикаментозне. У статті представлені результати досліджень ефективності та безпечності препарату цієї групи – дутастериду у порівнянні його з іншими засобами для лікування ДГПЗ.**  
**Ключові слова:** доброякісна гіперплазія передміхурової залози, інгібітори 5 $\alpha$ -редуктази, дутастерид, Дустарин.

Поширеність ДГПЗ становить приблизно 10% серед чоловіків віком 30 років, 20% – серед тих, кому 40, сягає 50-60% серед чоловіків віком 60 років і 80-90% серед осіб 70-80 років (Roehrborn C.G., 2005). ДГПЗ може протікати безсимптомно, однак у частини пацієнтів супроводжується край неприємними симптомами нижніх сечових шляхів (СНСШ), збільшенням розміру передміхурової залози (ПЗ), зменшенням швидкості потоку сечі й навіть епізодами гострої затримки сечі (ГЗС) (Kim E.H., 2018).

## Вибір тактики лікування ДГПЗ

Сучасна терапія хворих на ДГПЗ зводиться до трьох лікувальних тактик:

- Динамічне спостереження показано у пацієнтів, у яких СНСШ виражені не сильно, не знижені якість життя і рівень соціальної активності. Зазвичай у таких хворих за міжнародною шкалою сумарної оцінки симптомів захворювань передміхурової залози (ПЗ) (International Prostate Symptom Score – IPSS) сума балів становить  $\leq 7$  за відсутності залишкової сечі.
- Оперативне лікування виконується у пацієнтів із вираженою симптоматикою, із залученням у процес верхніх сечовивідних шляхів, щодо яких є підстави припускати, що консервативне лікування буде неефективним. При цьому сумарний бал за шкалою IPSS становить  $\geq 20$ .
- Лікарська терапія може бути показана пацієнтам із помірно вираженою симптоматикою, за відсутності показань або за наявності медичних чи соціальних протипоказань до оперативного лікування. Ця найбільша група пацієнтів становить 60-70%.

Останнім часом відзначається зростання інтересу до медикаментозної терапії. Це стало можливим у зв'язку з появою лікарських засобів, що чинять істотний вплив на патогенез ДГПЗ. Серед сучасних лікарських засобів провідними є  $\alpha$ -адренблокатори, інгібітори 5 $\alpha$ -редуктази (5-AR1). Крім того, в останні роки почали успішно застосовуватися антагоністи мускаринових рецепторів, інгібітори фосфодіестерази 5 типу, а також агоністи  $\beta_3$ -блокаторів та рослинні препарати. У ряді випадків призначають комбінації цих препаратів.

5-AR1 застосовуються у пацієнтів із середнім та тяжким перебігом ДГПЗ. Із препаратів, призначених для консервативної терапії хворих на ДГПЗ, тільки 5-AR1 здатні впливати на об'єм ПЗ. Це пов'язано з їхнім інгібуючим впливом на ключовий у перетворенні тестостерону на дигідротестостерон (ДГТ) фермент – 5 $\alpha$ -редуктазу, який стимулює активність ДНК у ядрах клітин ПЗ та їх ріст, а також пригнічує апоптоз. Збільшення числа проліферативних і зменшення числа загиблих клітин призводить до збільшення об'єму ПЗ та формування ДГПЗ. При блокуванні цього ферменту пригнічуються проліферативні процеси, індукується апоптоз, а об'єм ПЗ зменшується (Неймак А.І., 2020).

## Основні препарати для консервативного лікування ДГПЗ

Традиційно основною метою лікування ДГПЗ було полегшення СНСШ, і лише нещодавно терапія почала зосереджуватися на профілактиці прогресування захворювання та запобіганні ускладненням, які можуть бути пов'язані із ДГПЗ, такими як гостра затримка сечі (ГЗС). Виявилось, що 5-AR1 дозволяють зменшити об'єм ПЗ, тим самим змінюючи перебіг захворювання та попереджаючи його подальше прогресування (Emberton M., 2008). Для клінічного застосування доступні два 5-AR1: дутастерид та фінастерид. Ці засоби інгібують 5 $\alpha$ -редуктазу, однак фінастерид інгібує лише 5 $\alpha$ -редуктазу 2 типу, натомість як дутастерид – усі три її типи (Andriole, G., 2004):

- 5 $\alpha$ -редуктаза 1 типу: переважно експресія та активність у шкірі й печінці;
- 5 $\alpha$ -редуктаза 2 типу: переважно експресія та активність у ПЗ;
- 5 $\alpha$ -редуктаза 3 типу: переважно експресія та активність у шкірі, мозку, молочній залозі.

5-AR1 індукують апоптоз клітин епітелію ПЗ (Rittmaster R.S., 1996), що призводить до зменшення розміру залози приблизно на 18-28% та зниження рівня циркулюючого простат-специфічного антигена (ПСА) приблизно на 50% після 6-12 міс лікування (Naslund M.J., 2007). Дослідження R.V. Clark (2004) показало, що постійне лікування дутастеридом знижує концентрацію ДГТ у сироватці крові приблизно на 95%, натомість як фінастеридом – на 70,8%, що, ймовірно, пов'язано з більш тривалим періодом напіввиведення

дутастериду порівняно із фінастеридом (5 тижнів проти 6-8 год). Z. Zhou та співавт. (2020) провели метааналіз, який включав шість досліджень (n=2041) і мав на меті порівняти ефективність та безпечність дутастериду (0,5 мг/день) та фінастериду (5 мг/день) при лікуванні ДГПЗ протягом  $\geq 6$  міс. Аналіз продемонстрував значно більше зниження IPSS та ПСА у групі дутастериду порівняно із групою фінастериду, натомість як істотних відмінностей у зменшенні об'єму ПЗ та зміні пікової швидкості потоку сечі ( $Q_{max}$ ) виявлено не було. Було показано, що поліпшення від застосування обох 5-AR1 спостерігається вже за кілька тижнів, а досягти максимальної ефективності можна за 6 міс терапії (Chughtai B., 2016).

Використанням блокакторів  $\alpha_1$ -адренорецепторів, що присутні на шийці сечового міхура та стромальних гладких м'язів ПЗ, призводить до розслаблення останніх. Вплив на динамічний компонент ДГПЗ дозволяє зменшити СНСШ, але не запобігає прогресуванню захворювання. Нестабільність детрузора сечового міхура може розвинути у пацієнтів із погіршенням відтоку сечі внаслідок ДГПЗ, що може призвести до надмірної активності сечового міхура та збільшення терміновості й частоти сечовипускання. В усуненні цих симптомів можуть допомогти антагоністи мускаринових рецепторів, які блокують ці рецептори й знижують тонус гладких м'язів. Таким чином, тільки 5-AR1 впливають саме на об'єм ПЗ, а не лише зменшують тонус м'язів для нормалізації відтоку сечі (Michael N., 2020).

Згідно з рекомендаціями Європейської та Американської урологічних асоціацій, лікування 5-AR1 слід розглядати у чоловіків із середньою та тяжкою формами СНСШ із збільшенням ПЗ ( $>40$  мл) та/або підвищеною концентрацією ПСА ( $>1,4$ - $1,6$  нг/мл). Вони можуть зменшити ризик ГЗС та необхідності хірургічного втручання.

Довготривале дослідження з використанням дутастериду у чоловіків із СНСШ, збільшенням ПЗ  $>30$  мл та підвищеним ризиком прогресування захворювання показало, що цей препарат знижує СНСШ принаймні настільки ж ефективно, як і  $\alpha_1$ -блокатор тамсулозин. Чим більшим був вихідний об'єм ПЗ (або рівень ПСА у сироватці крові), тим вираженішою виявилася користь дутастериду порівняно із тамсулозином (Roehrborn C.G., 2009). До того ж 5-AR1, порівняно з  $\alpha_1$ -блокаторами, зменшують довгостроковий (більше 1 року) ризик ГЗС або необхідності хірургічного втручання (McConnell J.D., 2003).

## Клінічно доведена ефективність та безпечність дутастериду

У 2002 році перше клінічне дослідження повідомило про ефективність дутастериду в дозі 0,5 мг/добу (Roehrborn C.G., 2002). У цьому дослідженні (n=4325) 2167 чоловіків отримували дутастерид, а 2158 чоловіків – плацебо. Основними кінцевими точками були зміни індексу симптомів Американської урологічної асоціації (AUA-SI) та ризик ГЗС. Вторинними кінцевими точками були зміна рівня ПСА, концентрації тестостерону та ДГТ, загального об'єму ПЗ,  $Q_{max}$  та ризику хірургічних втручань. Через 24 міс сироватковий ДГТ знизився від вихідного рівня у середньому на 90,2%, а загальний об'єм ПЗ та перехідної зони зменшився на 25,7 та 20,4% відповідно. Рівень ПСА у сироватці крові знизився на 52,4% у групі, яка отримувала дутастерид, порівняно із підвищенням цього показника від вихідного рівня на 15,8% у групі плацебо. Оцінка симптомів почала покращуватися через 3 міс, зі зменшенням вираженості СНСШ на 21,4% через 24 міс. Зниження ризику ГЗС становило 57% через 24 міс, а ризик хірургічних втручань, пов'язаних із ДГПЗ, склав 48% порівняно із плацебо. Показник  $Q_{max}$  почав значно покращуватися через 1 міс, зі збільшенням на 2,2 мл/с через 24 міс.

O'Leary та співавт. (2003) продемонстрували клінічно та статистично значущі покращення середнього показника якості життя за допомогою дутастериду порівняно із плацебо. Після 2-4 років лікування 5-AR1 покращували IPSS приблизно на 15-30%, зменшували об'єм ПЗ на 18-28% і збільшували  $Q_{max}$  на 1,5-2,0 мл/с у пацієнтів із СНСШ (Kirby R.S., 2003). У дослідженні J. Barkin (2009) відзначено збільшення  $Q_{max}$  +0,6 мл/с при прийомі плацебо та +2,2 мл/с при застосуванні дутастериду ( $p<0,001$ ), при цьому загальний об'єм ПЗ та перехідної зони зменшився у середньому на 25,7% у групі дутастериду. Відносний ризик ГСМ при застосуванні дутастериду порівняно із плацебо становив 0,43 (95% довірчий інтервал [ДИ] 0,29-0,62), так само і відносний ризик операцій,

пов'язаних із ДГП, був значно знижений. P. Toren та співавт. (2013) також показали, що дутастерид суттєво зменшує клінічне прогресування ДГПЗ із відношенням шансів 0,47 (95% ДІ 0,37-0,59,  $p<0,001$ ). Додатковою перевагою дутастериду є зменшення ніктурії, яка сильно погіршує якість життя пацієнтів із ДГПЗ (Kuhlmann P.K., 2021).

У дослідженні Z. Mitri (2016) було проведено мас-спектрометрію, яка показала, що дутастерид, окрім 5 $\alpha$ -редуктази 1 та 2 типів, блокує реакцію перетворення тестостерону на ДГТ, за яку відповідає 5 $\alpha$ -редуктаза 3 типу. При цьому дутастерид є набагато потужнішим інгібітором 5 $\alpha$ -редуктази 3 типу, ніж 2 типу. Експресія цього ферменту, за даними K. Yamana (2010), здебільшого відбувається у шкірі, мозку, молочній залозі та клітинах раку молочної залози, що може свідчити про важливу роль 5 $\alpha$ -редуктази 3 типу у виробленні андрогенів у цих та інших периферичних тканинах. Цікаво, що 5 $\alpha$ -редуктаза 3 типу надмірно експресується у тканинах раку ПЗ порівняно з нормальною тканиною (Uemura, 2008). Titus та співавт. (2014) також експериментально підтвердили надмірну експресію саме цього типу ферменту при раку ПЗ порівняно з 5 $\alpha$ -редуктазою 1 і 2 типів. Таким чином, завдяки своїй здатності блокувати всі три типи 5 $\alpha$ -редуктази, дутастерид є перспективним засобом для профілактики канцерогенезу. Дослідження, що вивчало вплив дутастериду на зменшення ракових захворювань ПЗ (REDUCE), продемонструвало значно нижчий ризик ГСМ у чоловіків, які отримували препарат протягом 4 років (1,6% проти 6,7% для плацебо) (Andriole G.L., 2010). Додатковою перевагою дутастериду як інгібітора усіх трьох типів 5 $\alpha$ -редуктази є його доведена користь у лікуванні андрогенетичної алопеції (Arif T., 2017).

У дослідженнях частота побічних ефектів була лише трохи вищою серед пацієнтів, які отримували дутастерид, ніж у групі плацебо (19% проти 14%) (Roehrborn C.G., 2002). При застосуванні дутастериду протягом 4 років вона, як правило, із часом зменшувалася, однак гінекомастія мала відносно стабільний рівень захворюваності: 1,3% на 1-2-му році терапії, 1,8% – на 3-му та 0,7% – на 4-му році (Debruynne F., 2004). Найпоширенішими побічними явищами при застосуванні дутастериду були зниження лібідо, еректильна дисфункція й рідше порушення еякуляції (Corona, G., 2017). Цікаво, що частота виникнення більшості пов'язаних із препаратом побічних явищ зменшилася серед пацієнтів, які отримували дутастерид протягом 48-місячного періоду дослідження (Debruynne F., 2004). Частота побічних явищ, які призвели до відміни препарату, становила менше 1%.

На українському фармацевтичному ринку дутастерид представлений препаратом Дустарин (виробництва АТ «Київський вітамінний завод»), який є ефективним засобом консервативного лікування ДГПЗ із клінічно доведеною ефективністю та безпечністю. Його застосування дозволяє не лише зменшити прояви захворювання, а й запобігти його прогресуванню, а також потенційно знижує ризик малігнізації.

**Отже, на сьогодні інгібітори 5 $\alpha$ -редуктази є найбільш ефективними й перспективними засобами терапії ДГПЗ, оскільки мають унікальну здатність зменшувати об'єм ПЗ. Дустарин, завдяки високому профілю безпеки та клінічно доведеній ефективності, може успішно використовуватися для консервативного лікування хворих на ДГПЗ.**

## Література

1. Kim E.H. The use of 5-alpha reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Asian J Urol.* 2018 Jan; 5(1): 28-32. doi: 10.1016/j.ajur.2017.11.005.
2. Неймак А.І. Консервативная терапия больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы ингибиторами 5- $\alpha$ -редуктазы // Московский уролог, № 1, 2020.
3. Wu C. Dutasteride for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* Volume 14, 2013 – Issue 10. <https://doi.org/10.1517/14656566.2013.797965>.
4. Kuhlmann P.K. Dutasteride Improves Nocturia but Does Not Lead to Better Sleep: Results from the REDUCE Clinical Trial. *J Urol.* 2021 Jun; 205(6):1733-1739. doi: 10.1097/JU.0000000000001640. Epub 2021 Feb 19.
5. Toren P. Effect of dutasteride on clinical progression of benign prostatic hyperplasia in asymptomatic men with enlarged prostate: a post hoc analysis of the REDUCE study. *BMJ* 2013; 346 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.f2109> (Published 15 April 2013).
6. MARIHART S. Dutasteride: A Review of Current Data on a Novel Dual Inhibitor of 5 $\alpha$  Reductase. *Rev Urol.* 2005 Fall; 7(4): 203-210.
7. Zhou Z. Efficacy and safety of dutasteride compared with finasteride in treating males with benign prostatic hyperplasia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med.* 2020 Aug; 20(2): 1566-1574. doi: 10.3892/etm.2020.8851.
8. Mitri Z. The role of 5-alpha reductase 3 in steroid metabolism. The university of texas md anderson cancer center uhealth graduate school of biomedical sciences dissertations and theses. May 2016.
9. Yamana K. Human type 3 5 $\alpha$ -reductase is expressed in peripheral tissues at higher levels than types 1 and 2 and its activity is potently inhibited by finasteride and dutasteride. *Horm Mol Biol Clin Invest* 2010;2(3):293-299 DOI:10.1515/HMBCI.2010.035.
10. Gravas S. European Association of Urology Guidelines on management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (luts) – update March 2021.
11. McVary K.T. American Urological Association Guideline: Management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). Revised, 2010.

Підготувала **Анастасія Романова**

# Тяжка ДГПЗ – в допомогу дутастерид від КВЗ!



Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, а також для поширення в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.  
Реєстраційне посвідчення МОЗ України №UA/18477/01/01 від 10.12.2020.



**КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД**  
*Якість без компромісів!*