

Малащицкий Д.А., Варакса А.Н., Рождественский Д.А.

Консервативная терапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы и сравнительная оценка эффективности Унопроста и Простамола Уно

*4-я городская клиническая больница, Минск
19-я центральная районная клиническая поликлиника, Минск
Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении, Минск*

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) относится к группе заболеваний, которые наиболее существенно изменяют качество жизни мужчины. Несмотря на относительно хорошо изученную патоморфологию и семиотику заболевания, причины и патофизиологический механизм его развития остаются до конца неясными. Активно изучается связь ДГПЖ с ожирением. Известные патофизиологические концепции развития ДГПЖ рассматривают ее в тесной связи с процессами, имеющими место при раке предстательной железы (РПЖ) [1]. Однако ключевыми отличиями при этом являются различная рецепторная и тканевая специфичность патологического процесса (табл. 1).

В настоящее время полагают, что при ДГПЖ имеет место локальное повышение чувствительности андрогеновых рецепторов в области переходной зоны простаты к действию активной формы тестостерона – дигидротестостерона. При этом активность обоих типов эстрогеновых рецепторов – ER α и ER β остается на фоновом уровне (рис. 1). Вследствие этого на фоне усиления пролиферации клеток переходной зоны не происходит одновременной активации апоптоза «излишних» структур через ER β -опосредованные механизмы. Одновременно возрастает активность 5 α -редуктазы в ткани переходной зоны за счет 1-го и 2-го типов изофермента в 1,5–2,0 раза по сравнению с его фоновой активностью в здоровой ткани предстательной железы [1, 2].

Исходя из сформулированных выше патофизиологических механизмов, выделяют следующие основные типы патогенетической и симптоматической фармакотерапии ДГПЖ:

– активное наблюдение;

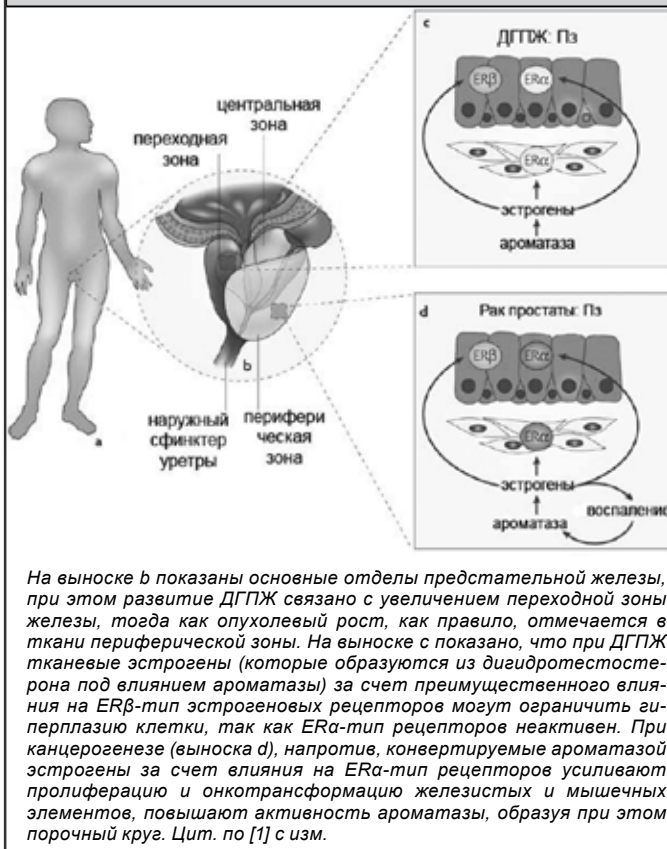
- фитотерапия;
- применение α -адреноблокаторов;
- применение ингибиторов 5α -редуктазы.

Перспективным направлением в фармакотерапии ДГПЖ является поиск и применение лекарственных средств из группы локальных простатспеци-

Таблица 1 Патофизиологические механизмы развития РПЖ и ДГПЖ [1]		
Патофизиологический фактор	РПЖ	ДГПЖ
Андрогены	Пролиферация клеток	Пролиферация клеток
Эстрогеновые рецепторы ER α	Негативное воздействие: индукция опухолевой трансформации, воспаление, пролиферация	Роль не установлена
Эстрогеновые рецепторы ER β	Позитивное воздействие (?): проапоптотическое действие, антипролиферативный эффект	Позитивное воздействие: антипролиферативный эффект, проапоптотическое действие
Ароматаза	Воспаление резко повышает активность	
Патогенетическая терапия	Депривация андрогенов Антагонисты ER α	Депривация андрогенов Агонисты ER β

Таблица 2 Фармакотерапевтические характеристики основных групп лекарственных средств при ДГПЖ			
Группа	Режим дозирования	Полное развитие эффекта	Связанные эффекты
α 1-адренергические антагонисты (теразозин, доксазозин)	1 раз в день, титрационный интервал 2–3 недели	4–6 недель	Ортостатическая гипотензия, головокружение, слабость, головная боль
α_{1A} -адренергические антагонисты (тамсулозин)	1 раз в день, нет титрационного интервала	1 неделя	Ринит, нарушения эякуляции, инфекции, головокружение
Ингибиторы 5α -редуктазы (финастерид, дутастерид)	1 раз в день, нет титрационного интервала	6–12 месяцев	Снижение либидо, нарушение эякуляции, импотенция, снижение уровня PSA
Экстракт <i>Serenoa repens</i> (Пермиксон, Простамол, Унопрост)	1–2 раза в день, нет титрационного интервала	6–12 месяцев	Гинекомастия

Рисунок 1 Различие патофизиологических механизмов ДГПЖ и канцерогенеза в ткани простаты

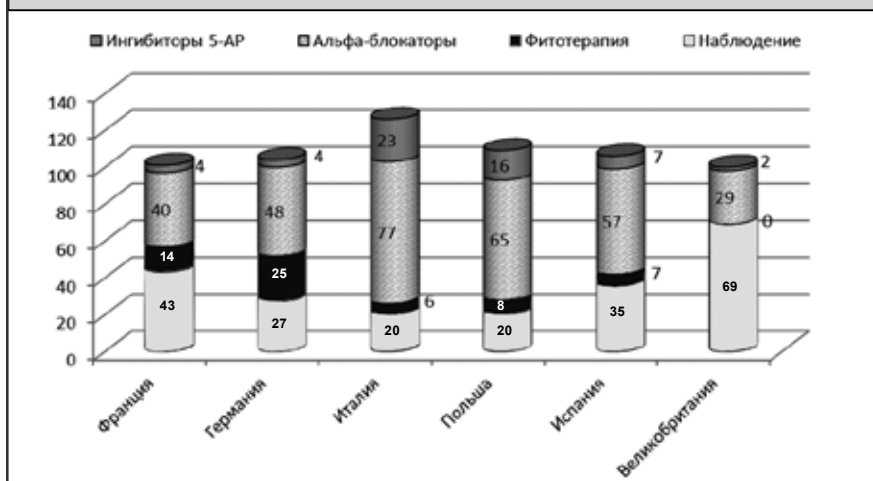


фических активаторов ERβ-типа эстрогеновых рецепторов.

Фармакоэпидемиологические исследования 2006–2007 гг. показали различную приверженность врачей к тем или иным фармакотерапевтическим группам лекарственных средств и стандартам терапии ДГПЖ в странах европейского региона (рис. 2) [2]. В табл. 2 суммированы основные характеристики фармакотерапевтических агентов, используемых при консервативном лечении ДГПЖ.

Традиционно относительно высокая приверженность к средствам фитотерапевтического ряда наблюдается в Германии (до 25% всех пациентов). В 2002 г. доля фитопрепаратов в лечении ДГПЖ составляла в Германии более 50%; в США 1,1% взрослого населения (или 2,5 млн человек) принимали лекарственные средства на основе *Serenoa repens* [3]. Подобных фармакоэпидемиологических исследований на территории СНГ не проводилось, однако среди пациентов России, Украины и Беларуси традиционно также отмечается высокая приверженность лечению средствами фитотерапевтического ряда.

Рисунок 2 Применение активного наблюдения и различных видов фармакотерапии в странах европейского региона (в процентах от всех пациентов с ДГПЖ) [2]

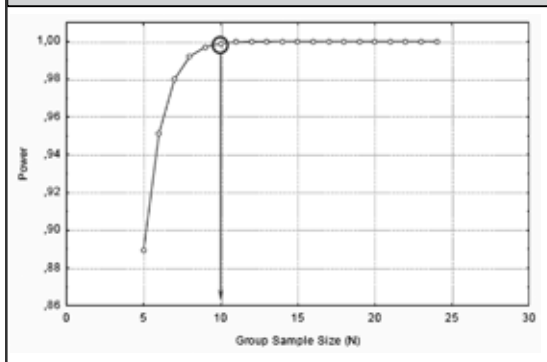


Экстракт *Serenoa repens* как средство терапии ДГПЖ. Экстракт *Serenoa repens*, или Сабалея мелкопильчатого, представляет собой липостероловое извлечение из плодов растения, стандартизированное по содержанию свободных жирных кислот (70–95%) и фитостеролов (β -ситостерола) [4].

Точные молекулярные механизмы активности экстракта изучены недостаточно. Однако имеются работы, в которых показано, что в условиях *in vitro* компоненты экстракта снижают активность изоферментов 5 α -редуктазы, препятствуют взаимодействию дигидротестостерона с цитозольными андрогеновыми рецепторами в тканях предстательной железы, обладают слабым α 1-адреноблокирующим действием, нарушают передачу сигнала в системе пролактин – рецептор, оказывают слабое противовоспалительное действие [5].

В исследованиях *in vivo* было установлено, что на фоне применения экстракта снижается уровень дигидротестостерона и повышается уровень его предшественника – тестостерона, показано также, что экстракт оказывает антиэстрогеновое действие в отношении ER α -подтипа рецепторов, увеличивает апоптоз и снижает клеточную пролиферацию в тканях предстательной железы у пациентов с ДГПЖ [6–8]. Однако, в отличие от ингибиторов 5 α -редуктазы, экстракт *Serenoa repens* практически не изменяет уровни PSA и оказывает менее выраженное влияние на объем предстательной железы [9].

Рисунок 3 График расчета фактической мощности исследования в зависимости от числа включенных пациентов



Систематизированный обзор (2001 г.) продемонстрировал достоверное преимущество препаратов на основе *Serenoa repens* по сравнению с плацебо в отношении облегчения симптомов ДГПЖ [10]. В основу обзора был положен ряд рандомизированных клинических испытаний с участием более 1500 пациентов. Однако авторами обзора отмечено, что роль данного лекарственного средства в

отношении замедления прогрессирования заболевания или предотвращения развития осложнений ДГПЖ остается неустановленной. Один из факторов, препятствующих точной оценке данного вида терапии, — слишком короткий (менее 3 месяцев) период наблюдения за пациентами.

В Окленде (Калифорния, США) в 2001–2004 гг. было проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование экстракта *Serenoa repens* с участием 225 пациентов [3]. Была изучена 12-месячная эффективность терапии стандартизированным экстрактом в дозе 160 мг 2 раза в день. На фоне терапии не отмечалось достоверного улучшения показателей функции простаты как при оценке по шкале симптомов Американской урологической ассоциации (индекс AUASI), так и при оценке показателей урофлуометрии и УЗ-сканирования мочевого пузыря (объем остаточной мочи). Тем не менее полученные результаты не являются бесспорными [11], поскольку в исследование включались пациенты с исходно низкими показателями индекса AUASI (что снижало исходную чувствительность метода индексной оценки), использованная доза (160 мг) была в 2 раза ниже стандартно рекомендуемой на прием (320 мг).

В связи с этим интересны результаты, полученные в национальном многоцентровом рандомизированном клиническом испытании по сравнению эффективности двух генерических препаратов на основе экстракта *Serenoa repens*: Простамол УНО (Berlin-Chemie AG, Германия) и Унопрост (УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь).

Результаты многоцентрового контролируемого рандомизированного клинического испытания лекарственных средств Унопрост и Простамол УНО

Испытание включало фазу скринирования (не более 5 дней) и фазу лечения (3 месяца).

Критерии включения пациентов в исследование:

- возраст старше 50 лет;
- клинически верифицированный диагноз ДГПЖ;
- индекс IPSS 20–30 баллов;
- пиковая скорость потока мочи $Q_{max}=5-15$ мл/с;
- уровень остаточной мочи не более 125 мл;
- уровень PSA в крови менее 4 нг/мл;
- подписанное информированное согласие.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- хирургические вмешательства на органах малого таза в настоящее время или в анамнезе;
- термотерапия или лучевая терапия органов малого таза в настоящее время или в анамнезе;
- осложненное течение ДГПЖ (включая конкременты и дивертикулы мочевого пузыря);
- острая задержка мочи в настоящее время или в анамнезе;
- гиперчувствительность к компонентам препарата;
- участие в иных клинических испытаниях менее чем за 30 дней до включения в настоящее исследование.

Первоначально по протоколу планировалось включение в исследование 60 пациентов при дисперсии (σ) показателей индекса IPSS в группах 10% и гарантированном выявлении отличий (δ) в эффекте между препаратами 5% по указанному показателю для обеспечения 80% мощности (β) испытания при чувствительности (α) 5%.

В исследование было отобрано 46 пациентов, критерии включения выполнены по 42 пациентам, которые и вошли в испытание – популяция ВВБ. Первую группу (основную) составили 20 пациентов, принимавших Унопрост, вторую (контрольную) – 22 пациента, принимавших Простамол УНО.

Фактическая мощность исследования на 42 пациентах показала величину дисперсии 4,7%, что для гарантированного уровня выявления отличий (δ) в эффекте между препаратами 5% по указанному показате-

лю при чувствительности (α) 5% давало мощность 100% (при стремлении ошибки второго рода к 0). Как следует из представленного на рис. 3 графика, для данного уровня величины дисперсии достаточная мощность исследования была достигнута уже после включения в каждую группу 10 пациентов.

В ходе выполнения протокола из исследования выбыло 5 пациентов, у одного пациента протокол был завершен досрочно в связи с осложнением течения сопутствующего заболевания. Таким образом, испытание окончили 36 пациентов (по 18 в каждой группе) – популяция ПП.

Средний возраст пациентов составил $73,9 \pm 9,4$ года (медиана возраста 74 года) в группе контроля и $70,0 \pm 10,6$ года (медиана возраста 73 года) в опытной группе. Индекс массы тела в группах составлял соответственно $26,5 \pm 2,9$ и $28,3 \pm 5,2$ кг/м². При этом группы статистически не отличались между собой по демографическим показателям ($p > 0,05$).

Показатели исходного (при включении) уровня PSA составляли $2,13 \pm 1,76$ нг/мл в группе Унопроста и $2,69 \pm 2,23$ нг/мл – в группе Простамола УНО.

Данные о сопутствующей патологии у пациентов представлены в табл. 3, о сопутствующей терапии – в табл. 4.

Первичный параметр эффективности (частота прогрессии заболевания по данным динамики IPSS) оценивался на популяциях ПП и ВВБ. В анализ были включены пациенты, у которых имелись исходное измерение и не менее одного измерения в ходе 12-недельной терапии.

Вторичные параметры эффективности (количественные вторичные параметры – изменение объема предстательной железы и данных урофлуометрии) анализировали с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и попарных сравнений методом Ньюмена–Кейлса при выявлении отличий. Анализ выполнялся в популяциях ПП и ВВБ. При этом основное значение имели показатели популяции ВВБ. Категорийные переменные – данные ранговой оценки по шкалам IPSS и интегральной оценки качества жизни в урологии (L) охарактеризованы методом анализа Крускала–Уоллеса при уровне статистической значимости ($\alpha = 0,05$) и мощности метода ($1 - \beta = 0,8$).

Ни в одной из групп не наблюдалось пациентов с прогрессированием заболевания по шкале IPSS после 3 месяцев стандартной терапии лекарственными средствами на основе экстрактов *Serenoa repens*. Напротив, в обеих группах имела место положительная обратная попарная динамика индекса

Таблица 3 Характеристика групп Простамол УНО и Унопрост по наличию у пациентов сопутствующей патологии, абс, %

Нозология	Простамол УНО	Унопрост
ИБС. Стенокардия	8 (36,4±10,3)	5 (25,0±9,7)
Артериальная гипертензия	4 (18,2±8,2)	0
ХОБЛ	1 (4,5±4,4)	0
Хронический гастрит	1 (4,5±4,4)	1 (5,0±4,9)
МКБ	1 (4,5±4,4)	0
Сахарный диабет	0	2 (10,0±6,7)

Таблица 4 Характеристика сопутствующей фармакотерапии в группах, абс, %

Лекарственный препарат	Простамол УНО	Унопрост
Ингибиторы АПФ	8 (36,4±10,3)	5 (25,0±9,7)
Блокаторы каналов кальция	4 (18,2±8,2)	0
Нитраты	4 (18,2±8,2)	5 (25,0±9,7)
β-адреноблокаторы	2 (9,1±6,1)	3 (15,0±8,0)
β-адреномиметики	1 (4,5±4,4)	0
Сульфаниламочевины	0	1 (5,0±4,9)
Метформин	0	1 (5,0±4,9)

IPSS, начиная уже с 6-й недели терапии, которая составляла 3,0–4,5 балла (рис. 4).

Анализ оценки индекса IPSS в среднем (на 6-й и 12-й неделях терапии), по сравнению с исходными показателями, установил достоверное снижение индекса тяжести расстройства мочеиспускания, обусловленного ДГПЖ в обеих группах, начиная с 6-й недели (рис. 5). IPSS в группе Унопроста снизился с 22 (21 ÷ 23) баллов

до 15 (12 ÷ 17,5) ($p < 0,01$), что было сопоставимо с группой Простамол УНО, где IPSS снизился с 25,5 (21,75 ÷ 29,25) до 21 (18,5 ÷ 24,25) балла.

Аналогичное отсутствие негативной динамики отмечено и при анализе показателя объема предстательной железы в ходе УЗ-сканирования. В течение 12-недельного курса терапии не было выявлено статистически достоверных изменений в обеих группах как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения (что, очевидно, свидетельствует об отсутствии способности у данной группы лекарственных средств в целом уменьшать объем простаты на фоне ДГПЖ). Фактические показатели объема предстательной железы у пациентов в группе Простамол УНО составляли 43,3±16,0 см³ в начале терапии и 43,9±14,6 см³ – в конце ($p > 0,05$). В группе Унопроста объем предстательной железы увеличился с 48,9±28,2 до 49,4±29,9 см³ ($p > 0,05$) (рис. 6).

По данным урофлуометрии, в группе пациентов с применением в терапии

Рисунок 4 Динамика обратного развития индекса IPSS в группах Простамола УНО и Унопроста

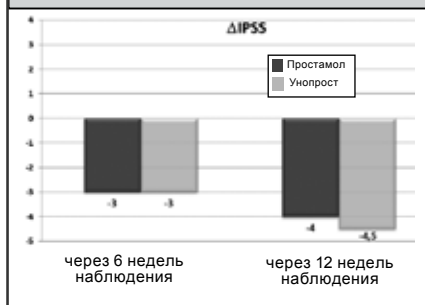
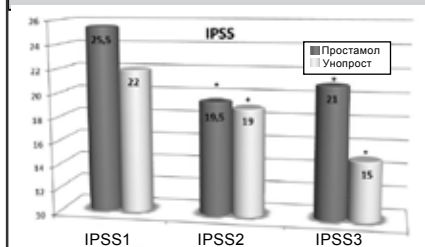


Рисунок 5 Изменение индекса IPSS в ходе терапии лекарственными средствами на основе экстракта *Serenoa repens*



IPSS1 – исходные показатели, IPSS2 – данные через 6 недель наблюдения, IPSS3 – данные через 12 недель наблюдения; * $p < 0,01$ по отношению к исходным показателям в группе

Рисунок 6 Изменение объема предстательной железы по данным УЗИ сканирования в ходе терапии

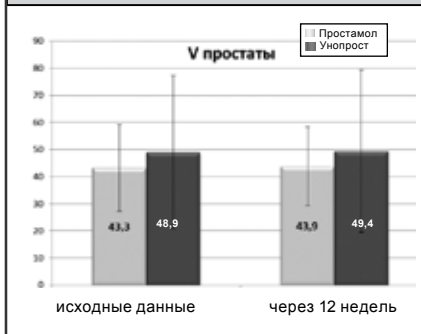
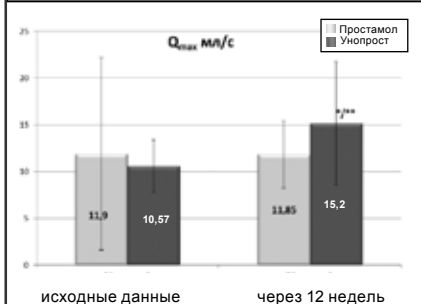


Рисунок 7 Динамика изменения показателей пиковой скорости мочи при урофлуометрии



* $p < 0,05$ в сравнении с исходными показателями, ** $p < 0,05$ в сравнении с аналогичными показателями в контрольной группе

Унопроста показатели пиковой скорости мочеиспускания в конце 12-недельной терапии были достоверно лучше по сравнению с исходными показателями: $10,6 \pm 2,8$ мл/с исходно, $15,2 \pm 6,6$ мл/с – в конце терапии ($p < 0,05$), а также по сравнению с показателями на фоне применения препарата сравнения – Простамола УНО: $11,9 \pm 3,6$ мл/с ($p < 0,05$) (рис. 7).

В ходе 12-недельной терапии препаратом Унопрост (УП «Минскинтеркапс», Беларусь) у пациентов с ДГПЖ I–II стадии выявлена равная эффек-

тивность и безопасность по сравнению с использованием Простамола УНО (Berlin-Chemie AG, Германия) по показателям влияния на скорость прогрессии заболевания и изменения индекса IPSS, отражающего степень прогрессии заболевания. Лечение с использованием Унопроста позволяет добиться достоверно лучших показателей урофлуометрии к 12-й неделе терапии по сравнению с контрольной группой пациентов. Терапия с использованием лекарственных средств на основе экстракта *Serenoa repens* не сопровождалась развитием симптоматических или лабораторно подтвержденных нежелательных явлений, а также негативными изменениями кардиореспираторных показателей.

Таким образом, белорусские пациенты имеют возможность получать финансово доступное лечение отечественным лекарственным средством Унопрост на основе экстракта *Serenoa repens*. Эффективность препарата **Унопрост**, хорошая переносимость и удобство в применении позволяют рекомендовать его для терапии пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ellem S.J., Risbridger G.P.* // Natur. Rev. Cancer. – 2007. – Vol.7. – P. 621–627.
2. *Djavan B.* // Eur. Urol. Suppl. – 2007. – Vol.6. – P. 446–453.
3. Saw Palmetto for Benign Prostatic Hyperplasia / S.Bent, C.Kane, K.Shinohara et al. // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol.354, N6. – P.557–566.
4. *Esmet P.* // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol.347, N25. – P.2046–2056.
5. *Gerber G.S.* Saw palmetto for the treatment of men with lower urinary tract symptoms // J. Urol. – 2000. – Vol.163. – P.1408–1412.
6. Effects of long-term treatment with *Serenoa repens* (Permixon) on the concentrations and regional distribution of androgens and epidermal growth factor in benign prostatic hyperplasia / Di Silverio F, Monti S., Sciarra A. et al. // Prostate. – 1998. – Vol.37. – P.77–83.
7. Evidence that *Serenoa repens* extract displays an antiestrogenic activity in prostatic tissue of benign prostatic hypertrophy patients / FDi Silverio, G.D'Eramo, C.Lubrano et al. // Eur. Urol. – 1992. – Vol.21. – P.309–314.
8. Induction of apoptosis and inhibition of cell proliferation by the lipido-sterolic extract of *Serenoa repens* (LSESt, Permixon) in benign prostatic hyperplasia / FVacherot, M Azzouz., S.Gil-Diez-De-Medina et al. // Prostate. – 2000. – Vol.45. – P.259–266.
9. Comparison of phytotherapy (Permixon) with finasteride in the treatment of benign prostate hyperplasia: a randomized international study of 1,098 patients / J.C.Carraro, J.P.Raynaud, G.Koch et al. // Prostate. – 1996. – Vol.29. – P. 231–240.
10. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia / TWilt, A.Ishani, G.Stark et al. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2001. – Vol.2. – CD001423.
11. Saw Palmetto for Benign Prostatic Hyperplasia // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol.354, N18. – P.1950–1951.