

Москва. 11 декабря 2001г.

Симпозиум

Новейшие данные
об эффективности
медикаментозной терапии
доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

ПРОГРАММА СИМПОЗИУМА:

Пермиксон®: от фармакологической
активности к клинической эффективности

1. Новые данные по фармакологическому действию и
клинической эффективности **Пермиксона®**

Презентация результатов международного многоцентрового
сравнительного исследования эффективности и безопасности
Пермиксона® и тамсулозина

Sophie Magallon PIERRE FABRE MEDICAMENT (Франция)

2. Эффективность и безопасность **Пермиксона®** по результатам
двухгодичного многоцентрового клинического исследования в
России

*Лопаткин Н.А., Сивков А.В., Пытель Ю.А. , Аляев Ю.Г.Винаров А.З.,
Горилковский Л.М., Доброхотов М.А., Модорский М.И.*

3. Пермиксон®: 5 лет непрерывного применения

Винаров А.З., Аляев Ю.Г., Локшин К. Л., Стивак Л.Г.

4. Дискуссия



Презентация результатов международного многоцентрового сравнительного исследования эффективности и безопасности **Пермиксона®** и тамсулозина.

Sophie Magallon PIERRE FABRE MEDICAMENT (Франция)

Целью настоящей презентации является представление последних сведений об эффективности и роли Пермиксона®, гексанового экстракта *Serenoa repens*, в медикаментозной терапии ДГПЖ и, в частности, последняя информация о результатах единственного сравнительного исследования эффективности Пермиксона® и тамсулозина.

Развитие ДГПЖ обусловлено рядом факторов. Знание этих факторов необходимо для подбора специфических лекарственных средств, воздействующих на соответствующие звенья патогенеза ДГПЖ. Поскольку ДГПЖ является андрогензависимым заболеванием, ее патогенез находится в зависимости от нескольких гормонов:

- у пожилых мужчин в связи с уменьшением продукции тестостерона яичками и ароматизацией андрогенов в периферических тканях увеличивается соотношение эстрадиол/тестостерон. Между уровнем свободного эстрадиола и объемом простаты обнаружена положительная связь.
- наличие рецепторов к пролактину на клетках простаты увеличивает проникновение тестостерона в клетки простаты, скорее всего, за счет активации ионных каналов. Таким образом, пролактин может способствовать увеличению предстательной железы. Гомеостаз и рост предстательной железы андрогензависимы. Андрогенная активность тестостерона в ткани простаты увеличивается при его восстановлении до дигидротестостерона (ДГТ). Эта биотрансформация опосредована двумя изоферментами 5- α -редуктазы (тип I и тип II), которые различаются по локализации кодирующих участков в хромосомах и по величине рН, соответствующей максимуму активности. Таким образом, ДГТ является ключевым гормоном в патогенезе ДГПЖ, а изоферменты 5- α -редуктазы обоих типов обоснованно могут быть патогенетической мишенью при лечении ДГПЖ.

В настоящее время установлено, что в развитии ДГПЖ значительная роль принадлежит факторам роста. ДГТ вызывает секрецию в строму простаты белков, стимулирующих

клеточный рост. Факторы роста - EGF, FGF, KGF и IGF способствуют росту и дифференцировке ткани; в качестве фактора, тормозящего клеточный рост, выступает трансформирующий фактор роста (TGF- β). По всей видимости, факторы роста являются основными факторами, регулирующими соотношение между пролиферацией и запрограммированной гибелью клеток - апоптозом. Предполагается, что снижение соотношения апоптоз/пролиферация является одним из ключевых факторов развития опухолей простаты.

В то же время, высвобождение мембранных фосфолипидов усиливает обменные процессы в каскаде арахидоновой кислоты и увеличивает синтез медиаторов воспаления, простагландинов и лейкотриенов. Эти реакции опосредованы ферментами - фосфолипазой A2 (оба пути метаболизма), циклоксигеназой (простагландиновый путь) и липоксигеназой (лейкотриеновый путь). Следует отметить, что ткани, поврежденные воспалительным процессом, высвобождают сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) - андрогензависимый фактор ангиогенеза, играющий важную роль в пролиферации сосудов при раке простаты; его место в механизмах развития ДГПЖ еще не исследовано.

Ткань простаты имеет два типа иннервации, симпатическую и парасимпатическую, относящихся к вегетативной нервной системе, контролирующей секрецию клеток и тонус гладкой мускулатуры. Гиперплазия стромы является важным патогенетическим фактором ДГПЖ, а тонус гладкой мускулатуры патогенетически связан с типичным для ДГПЖ симптомокомплексом инфравезикальной обструкции. Было показано, что особый подтип α -адренорецепторов, выделенный по ряду молекулярных и фармакологических отличий, сконцентрирован в строме простаты и области шейки мочевого пузыря. Этот тип рецепторов представляет собой фармакологическую мишень для α -адреноблокаторов при лечении ДГПЖ. При том, что α -адреноблокаторы положительно действуют на симптоматику инфравезикальной обструкции при ДГПЖ, они не влияют на гормональные и иные механизмы патогенеза ДГПЖ. Кроме того, не было показано корреляции между селективным воздействием на определенный подтип α -адренорецепторов и степенью клинического улучшения.

Как правило, в качестве средств медикаментозного лечения ДГПЖ рассматривают ингибиторы 5- α -редуктазы, α -блокаторы и фитотерапию. Пермиксон® - гексановый липидо-стероловый экстракт *Serenoa repens* - один из наиболее часто используемых препаратов для терапии симптоматической ДГПЖ.

Механизм действия Пермиксона® соответствует механизмам патогенеза ДГПЖ. Пермиксон® обладает тройным действием: антиандрогенным, антипролиферативным и

противовоспалительным, что было показано в ряде исследований *in vivo* и *in vitro*.

Так, в работе Ваупе и соавт. изучено влияние Пермиксона® на метаболизм тестостерона в совместной культуре фибробластов и клеток эпителия простаты ткани ДГПЖ. Будучи очень близкой к состоянию *in vivo*, эта модель идеальна для исследования патоморфоза ДГПЖ. В этом исследовании было показано, что Пермиксон® в низких дозах ингибирует 5- α -редуктазу типа I и типа II как в клетках эпителия, так и в фибробластах. Ингибирующее действие Пермиксона® на 5- α -редуктазу типа I и типа II является простатоспецифичным. В недавнем исследовании было доказано, что морфологические изменения в предстательной железе наряду с ингибированием связанных с ядерной мембраной изоферментов 5- α -редуктазы, сопровождаются увеличением индекса апоптоза. В клетках других исследованных органов и тканей таких изменений отмечено не было, что доказывает избирательность действия Пермиксона® на клетки предстательной железы. Проведено исследование влияния Пермиксона® на содержание андрогенов в ткани ДГПЖ. Через 3 месяца лечения Пермиксоном в терапевтической дозе 320 мг/сут. пациенты подвергались надлобковой простатэктомии. Содержание тестостерона и ДГТ в удаленной ткани измерялось и сравнивалось с нелеченым контролем. Было показано, что Пермиксон® снижает концентрацию ДГТ в ткани простаты на 50%, при этом концентрация тестостерона возрастала.

Указанные результаты были недавно подтверждены Marks и соавт., показавшими статистически достоверное снижение концентрации ДГТ в простате пациентов, получавших Пермиксон®. Таким образом, было подтверждено, что Пермиксон® ингибирует 5- α -редуктазу. Кроме того, Пермиксон® обладает антипролиферативным действием. Тканевая концентрация эпителиального фактора роста (EGF), измеренная в ткани простаты пациентов, получавших Пермиксон® в дозе 320 мг/сут. в течение 3 месяцев, определялась после простатэктомии и сравнивалась с показателями контрольной (нелеченной) группы. Под влиянием Пермиксона® было отмечено существенное снижение уровня EGF.

Кроме того, есть данные о том, что Пермиксон® не влияет на базальную пролиферацию клеток, но дозозависимо снижает пролиферативный ответ клеток простаты на b-FGF, хотя величина этого ответа в образцах ткани весьма вариабельна.

Чтобы определить механизмы увеличения объема простаты при ДГПЖ и оценить действие Пермиксона® на этот показатель, Vacherot и соавт. провели исследование пролиферации и апоптоза клеток эпителиального и стромального сегментов простаты как в ткани нормальной железы, так и в ткани ДГПЖ больных, получавших лечение

Пермиксоном®, а также в контрольной группе пациентов. В ткани нормальной простаты пролиферация и апоптоз были уравновешены. При ДГПЖ пролиферация преобладала над апоптозом как в эпителиальном, так и в стромальном сегментах. Указанные данные позволяют предположить, что увеличение объема простаты при ДГПЖ связано с увеличением пролиферации клеток при неизменном уровне апоптоза.

Наконец, Пермиксон® обладает противовоспалительным действием. Было показано, что Пермиксон® ингибирует фосфолипазу А₂, тем самым уменьшая трансформацию мембранных фосфолипидов в свободную арахидоновую кислоту. Как продемонстрировано в исследовании Raubert-Braquet, Пермиксон® также ингибирует липоксигеназу. В других работах было показано ингибирующее действие Пермиксона® и на циклоксигеназу. Эти эффекты являются дозо-зависимыми и совместно обеспечивают уменьшение синтеза медиаторов воспаления - простагландинов и лейкотриенов. Описанная выше фармакологическая активность Пермиксона® находит отражение в его клинической эффективности. В ряде исследований была доказана эффективность Пермиксона® по сравнению с плацебо.

Недавно данные 13 опубликованных исследований Пермиксона® были обобщены в мета-анализе.

Всего было проанализировано 7 плацебо-контролируемых исследований, 4 сравнительных исследования (с финастеридом, альфузозином, празозином и экстрактом *Rugum africanum*), а также два больших открытых исследования. Размеры рандомизированных групп в исследованиях составили от 11 до 945 пациентов, продолжительность лечения - от 21 до 180 дней. Всего исследования охватили 2857 больных: 1961 получали Пермиксон®, 278 - плацебо, 545 и 618 - препараты сравнения. Поскольку исследования проводились независимо друг от друга, в них не использовалась единой шкалы оценки симптомов. Тем не менее, во всех них проводилась оценка динамики пиковой скорости потока мочи (Q_{max}) и никтурии. Именно эти два показателя были использованы в мета-анализе.

По объединенным данным всех исследований, эффект плацебо проявлялся увеличением Q_{max} на 0.51 мл/с и уменьшением числа ночных мочеиспусканий на 0.69. При сравнении с плацебо Пермиксон® обеспечивал дополнительное увеличение Q_{max} на 2.20 мл/с и дополнительное снижение числа ночных мочеиспусканий на 0.50 эпизодов. Таким образом, мета-анализ всех опубликованных клинических испытаний Пермиксона® у пациентов с ДГПЖ показал статистически достоверное по сравнению с плацебо увеличение пиковой скорости потока мочи и снижение числа ночных мочеиспусканий.

Кроме того, было показано, что эффективность Пермиксона® не уступает эффективности любого другого метода медикаментозного лечения ДГПЖ. Большое многоцентровое международное исследование Пермиксона® 320 мг/сут по сравнению с финастеридом 5 мг/сут. было завершено в 1996 г. В этом двойном слепом исследовании, охватившем 1098 пациентов в 9 странах Европы, проводилась рандомизация на группы, получавшие лечение в течение 6 месяцев. В анализ результатов включено 1069 пациентов, закончивших исследование (ITT): 536 получали Пермиксон® и 533 принимали финастерид. Основным критерием оценки была разница исходного и конечного суммарного балла I-PSS, вспомогательными - показатель качества жизни, опросник по сексуальной функции и измерение пиковой скорости потока мочи (Q_{max}).

По завершении 6-месячного лечения средний суммарный балл I-PSS снизился на 37% у пациентов, получавших Пермиксон®, и на 39% у принимавших финастерид, изменение было статистически достоверным в обеих группах. Различие между группами было недостоверным. Улучшение симптоматики происходило достаточно быстро: снижение суммарного балла I-PSS не менее чем на 20% достигнуто уже на 6-й неделе лечения в обеих группах. В обеих группах было также отмечено увеличение пиковой скорости потока мочи: при лечении Пермиксоном® - с 10.6 мл/с исходно до 13.3 мл/с к концу исследования, финастеридом - с 10.8 мл/с до 14.0 мл/с. Доля пациентов, у которых изменение Q_{max} составило не менее 30% от исходного или не менее 3 мл/с (величины, считающиеся пороговыми для клинической значимости изменений), в двух группах статистически достоверно не отличались.

Показатель сексуальной функции не менялся у пациентов, получавших Пермиксон®, в то же время на фоне приема финастерида он ухудшался, при этом различие между группами приобретало достоверный характер при первом же повторном обследовании (через 6 недель) и оставалось таковым до конца исследования (26 недель).

Как Пермиксон®, так и финастерид, в одинаковой степени снижали I-PSS, улучшали качество жизни и увеличивали пиковую скорость потока мочи. Финастерид значимо уменьшал объем простаты и уровень ПСА сыворотки, в то время как Пермиксон® менее выражено снижал объем простаты и не изменял уровень сывороточного ПСА сыворотки. Кроме того, в отличие от финастерида Пермиксон® не ухудшает сексуальную функцию. Таким образом, при медикаментозной терапии ДГПЖ с небольшой или умеренной выраженностью симптомов, Пермиксон® и финастерид обладают одинаковой клинической эффективностью, отличаясь профилем переносимости. Эффективность Пермиксона® в терапии ДГПЖ показана как в открытых, так и

плацебо-контролируемых клинических исследованиях. Рандомизированные двойные слепые исследования позволили установить, что Пермиксон® и финастерид одинаково эффективны как по объективным, так и по субъективным показателям. Недавно проведенный мета-анализ продемонстрировал эффективность Пермиксона® по сравнению с плацебо. Было проведено одно небольшое сравнительное исследование с альфузозином, однако его объем был недостаточным для обоснованного заключения. Поэтому было решено провести длительное сравнительное исследование Пермиксона® с альфа-блокатором.

Исследование PERMAL - рандомизированное международное исследование продолжительностью 1 год по сравнению эффективности Пермиксона® и тамсулозина при лечении ДГПЖ.

Основной целью исследования было сравнение эффективности и переносимости Пермиксона® и тамсулозина при лечении пациентов с клинически манифестной ДГПЖ в течение 12 месяцев.

Научный комитет под председательством F. Debruyne (Нидерланды), Генерального Секретаря Европейской Ассоциации Урологов, включал 8 ведущих урологов из различных стран Европы, 2 специалистов по методологии исследований и 1 клинического фармаколога. Методология исследования - рандомизированное двойное слепое сравнительное испытание в течение 12 месяцев, соответствовала Рекомендациям Международного Консенсуса по ДГПЖ.

Исследование проводилось с марта 1998 по май 1999 в 98 центрах 11 стран Европы (Франции, Великобритании, Испании, Португалии, Нидерландов, Германии, Швейцарии, Австрии, Польши, Италии, Бельгии). В исследовании принимали участие урологи и врачи общей практики (только во Франции); последние были объединены в исследовательские группы, координируемые урологами. Всего в 98 центрах работало 118 исследователей (в т.ч. 86 урологов). Было отобрано 811 пациентов, 704 из них прошли рандомизацию.

В исследование включали мужчин в возрасте 50-85 лет, имевших умеренные или выраженные симптомы ДГПЖ по шкале I-PSS. Другими критериями включения служили: максимальная скорость потока мочи (Q_{max}) 5-15 мл/с при объеме мочеиспускания не менее 150 мл, остаточный объем мочи не более 150 мл, объем простаты не менее 25 см³, уровень ПСА сыворотки не более 4 нг/мл. При уровне ПСА от 4 до 10 нг/мл включение производилось, если уровень свободного ПСА составлял не менее 15% от общего, или имелся негативный результат биопсии простаты не более чем 6-месячной давности. Критериями исключения были: заболевания мочевого

пузыря, способные привести к нарушениям мочеиспускания, стеноз уретры, лучевая терапия области таза, повторные инфекции мочевыводящих путей, хронический бактериальный простатит или любое иное заболевание, которое может вызывать нарушения мочеиспускания. Пациенты с клинически манифестными сердечно-сосудистыми заболеваниями, гематурией, инсулин-зависимым сахарным диабетом, печеночной недостаточностью в анамнезе или нарушением функции печени, а также получающие лекарства, способные взаимодействовать с исследуемыми препаратами, также исключались из испытания. Кроме того, не включались пациенты с известной гиперчувствительностью к исследуемым лекарствам или участвовавшие в другом клиническом исследовании 3 или менее месяца назад.

В соответствии с рекомендациями Международного консенсуса по ДГПЖ, в качестве основного параметра оценки эффективности был выбран суммарный балл симптоматики по шкале I-PSS. Другие параметры оценки включали:

- показатель качества жизни (по данным вопроса о качестве жизни из опросника I-PSS);
- данные урофлоуметрии (Q_{max}). Около 67% всех урофлоуметрий было выполнено на приборе Dantec Urodyne 1000, использовались также приборы фирм Wiest и Wolf. Поскольку в разных центрах использовались различные модели урофлоуметров, была применена валидированная централизованная процедура компьютеризованной оценки кривых со стандартизованной коррекцией артефактов;
- показатель сексуальной функции (по данным опросника MSF-4) для оценки влияния проводимого лечения на сексуальную функцию;
- показатель качества сна для оценки возможного влияния проводимого лечения на сон (по данным опросника Дженкинса);
- объем простаты, вычисляемый при трансректальном ультразвуковом исследовании по формуле сфероида вращения;
- побочные эффекты, как отмеченные пациентами, так и зафиксированные исследователями. Серьезными побочными считали эффекты приводящие к смерти или инвалидности или непосредственно угрожающие жизни больного, или потребовавшие госпитализации или увеличения срока госпитализации, или связанные с онкопатологией.

Каждого пациента обследовали до включения в исследование (при селекции), при рандомизации (день 0), далее на 2-й, 6-й, 13-й, 26-й, 39-й и 52-й неделях. При каждом обследовании, кроме 2-й недели, определяли I-PSS, проводили урофлоуметрию, а также заполняли опросники MSF-4 (кроме 6-й недели) и качества жизни. Показатели, полученные в день 0, считали исходными. Кроме того, при селекции пациентам

проводили трансректальную сонографию для оценки объема простаты и брали пробы крови для определения ПСА (исходные данные). Трансректальное ультразвуковое исследование повторяли на 26-й и 52-й неделях, измерение уровня ПСА - на 52-й неделе. Из 811 обследованных мужчин рандомизацию прошли 704: 350 - в группе Пермиксона® и 354 - в группе тамсулозина; из них 340 и 345 соответственно начали лечение (ИТТ). В связи с выходом из исследования 56 пациентов, получавших тамсулозин, и 54 - Пермиксон®, результаты лечения были оценены у 269 больных в группе Пермиксона® и 273 в группе тамсулозина (РР). Выход из исследования (56 - тамсулозин, 54 - Пермиксон®) был обусловлен как урологическими, так и неврологическими причинами. Исследование закончили 594 пациента.

Рандомизированные группы были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела, I-PSS, Qmax, объему простаты и уровню ПСА. Средний возраст пациентов составил 65.5 ± 7.5 лет. Статистическая характеристика пациентов, закончивших исследование (РР), не отличалась существенно от таковой включенных пациентов (ИТТ). Через 12 месяцев лечения было отмечено снижение I-PSS на 4.4 балла, одинаковое для обеих групп. Доверительный интервал (95%) межгрупповых различий абсолютного изменения I-PSS за 12 месяцев составил от -0.894 до 0.895, что доказывает одинаковую эффективность Пермиксона® и тамсулозина.

В относительном выражении среднее изменение I-PSS за 12 месяцев было близким и составило 27.5% и 26.7% (соответственно для тамсулозина и Пермиксона®).

Снижение общего балла I-PSS происходило быстро; к 6-й неделе его значение в группе тамсулозина было несколько ниже, чем в группе Пермиксона®, хотя различие не было статистически достоверным ($p=0.09$). Максимальный эффект тамсулозина достигался через 3 месяца и сохранялся до завершения исследования. Эффект Пермиксона® нарастал в течение всего времени исследования.

Исследуемые группы не отличались существенно по динамике как ирритативной (Пермиксон® - снижение на 1.7, тамсулозин - на 1.5 балла), так и обструктивной симптоматики (-2.8 и -2.9 балла соответственно). Динамика обструктивной и ирритативной симптоматики была сходной и межгрупповые различия были несущественными (обструктивная симптоматика $p=0.94$, ирритативная симптоматика $p=0.85$)

Через 12 месяцев анализ I-PSS не выявил каких-либо существенных различий между эффектами двух исследуемых препаратов ни по одному из параметров.

Наибольшее снижение I-PSS было отмечено у пациентов с наиболее выраженной симптоматикой заболевания. Так, в подгруппе больных с исходным значением I-PSS

больше 19, средние изменения суммарного балла I-PSS были больше в группе Пермиксона® (-8.0), чем в группе тамсулозина (-6.0). В подгруппе больных с умеренно выраженной симптоматикой снижение балла I-PSS было одинаковым в группах Пермиксона® и тамсулозина, а у нескольких пациентов с легкой симптоматикой, получавших тамсулозин, показатели I-PSS не улучшались.

Величина ответа по отдельным показателям I-PSS не зависела от исходного объема простаты в обеих группах. Зависимости эффекта терапии от исходного объема простаты также не было обнаружено. К концу лечения кумулятивные кривые, иллюстрирующие долю пациентов, положительно ответивших на лечение, почти совпадают. В каждой группе снижение I-PSS отмечено у более чем 80% больных. Снижение I-PSS не менее чем на 3 балла зафиксировано у двух третей пациентов (67%), не менее чем на 5 баллов - почти у половины (49%). Результаты определения качества жизни были близкими в обеих группах как исходно, так и по прошествии 12 месяцев лечения. Показатель качества жизни улучшился в обеих группах: Пермиксон® - на 0.9, тамсулозин - на 1.0 балл. К концу исследования улучшение показателя качества жизни не менее чем на 1 балл отметили 64.5% в группе получавших Пермиксон® и 68.1% в группе тамсулозина. В обеих группах улучшение качества жизни начиналось с 6-й недели исследования и продолжалось до его конца.

Через год после начала лечения среднее изменение пиковой скорости потока мочи (Q_{max}) было одинаковым в обеих группах и составило в группе тамсулозина 1.9 мл/с, а в группе Пермиксона® - 1.8 мл/с. На 6-й неделе увеличение Q_{max} в группе тамсулозина было достоверно больше, чем в группе Пермиксона®. Однако с 3-го месяца до конца исследования это различие отсутствовало.

Такой эффект может быть объяснен различием в механизмах действия Пермиксона® и тамсулозина. Тамсулозин, блокируя α_1 -адренорецепторы, вызывает расслабление гладкомышечных клеток простаты и шейки мочевого пузыря, что обеспечивает увеличение скорости потока мочи и уменьшение симптоматики ДГПЖ, в то время как Пермиксон®, помимо противовоспалительного и антипролиферативного действия, является неконкурентным ингибитором 5- α -редуктазы типа I и типа II. Увеличение Q_{max} на 20% отмечено у 55% получавших тамсулозин и у 49% Пермиксон®; увеличение Q_{max} на 50% - соответственно у 31% и 28%. Доля пациентов с увеличением Q_{max} не менее чем на 3 мл/с через 6 недель, 3 и 6 месяцев составила соответственно 33%, 35% и 37% в группе тамсулозина и 25%, 34% и 34% в группе Пермиксона®. К 12-му месяцу лечения объем простаты увеличился на 0.22 см³ в группе тамсулозина, в то время как в группе Пермиксона® отмечено уменьшение

объема простаты на 0.99 см^3 . Эти данные согласуются с результатами ранее проведенного исследования, в котором применение Пермиксона® в течение 6 месяцев вызывало уменьшение объема простаты на 6%. В группе получавших тамсулозин отмечено увеличение объема простаты, сходное с таковым у нелеченных больных с ДГПЖ. Важно отметить, что при анализе данных всех включенных пациентов (ITT) указанные различия носят статистически достоверный характер (-1.4 см^3 в группе Пермиксона® и 0.75 см^3 в группе тамсулозина).

Оба препарата не вызывали существенных изменений ПСА сыворотки между исходным и конечным (через 12 месяцев) уровнем. Отсутствие влияния Пермиксона® на уровень ПСА позволяет предположить, что Пермиксон® практически не влияет на андрогензависимые процессы, которые опосредованы связыванием андрогенов с рецепторами. С другой стороны, синтетические ингибиторы 5- α -редуктазы, например, финастерид, не только подавляют активность этого фермента, но и существенно снижают уровень ПСА, видимо, за счет ингибирования активности комплекса, образованного рецептором к андрогену и стероид-связывающей частью рецептора в промоторной части гена ПСА.

Изменения показателя сексуальной функции в обеих группах были одинаковыми.

Среднее изменение показателя по шкале Дженкинса в начале и через 12 месяцев лечения составило -0.9 в группе тамсулозина и -1.1 в группе Пермиксона®. Хотя степень улучшения показателя качества сна была несколько выше в группе Пермиксона®, разница между двумя группами не была статистически достоверной.

Данные о безопасности обоих исследованных препаратов, опубликованные ранее, были подтверждены в ходе настоящего исследования. Общая частота побочных эффектов была сходной в обеих группах. Самым частым серьезным побочным эффектом была острая задержка мочи, приведшая к госпитализации 6 больных из каждой группы. Ранее сообщалось, что нарушения эякуляции отмечаются у 4-11% пациентов, получающих тамсулозин.

В ходе настоящего исследования нарушения эякуляции развились у 15 больных, получавших тамсулозин, и лишь у 2 - получавших Пермиксон®. Таким образом оба вида лечения обеспечили одинаковое уменьшение симптоматики и увеличение пиковой скорости потока мочи через 12 месяцев лечения.

Объем простаты уменьшился в группе Пермиксона® в соответствии с результатами предшествующих исследований; в группе тамсулозина отмечено его небольшое увеличение.

Профиль переносимости несколько различался в двух группах, при этом нарушения

эякуляции чаще встречались в группе тамсулозина. Настоящее исследование показывает, что Пермиксон® может быть эффективно использован в качестве препарата первой линии терапии ДГПЖ, при этом он вызывает меньшее число побочных эффектов по сравнению с альтернативными методами лечения, включая α-блокаторы и ингибиторы 5-α-редуктазы.

Профиль переносимости у пациентов, получающих медикаментозное лечение ДГПЖ, особенно важен. Данные клинических испытаний свидетельствуют, что Пермиксон® является прекрасно переносимым лекарством. В ряде исследований показано, что побочные эффекты при приеме Пермиксона® встречаются весьма редко, чаще всего представляя собой невыраженные изменения со стороны желудочно-кишечного тракта, и могут быть предупреждены при приеме препарата во время еды. Поскольку Пермиксон® не вызывает артериальную гипотензию, его можно без опасения применять у пациентов, получающих антигипертензивные препараты. Пермиксон® не оказывает отрицательного влияния на сексуальную функцию пациентов. Наконец, Пермиксон® не изменяет сывороточный уровень ПСА - маркера рака простаты.

Обладая двойным механизмом действия, Пермиксон® обеспечивает двойное преимущество при лечении ДГПЖ. Будучи неконкурентным ингибитором 5-α-редуктазы типа I и типа II, Пермиксон® снижает концентрацию ДГТ в ткани простаты. С другой стороны, Пермиксон® ингибирует синтез медиаторов воспаления - простагландинов и лейкотриенов. Важно отметить, что Пермиксон® не влияет на уровень ПСА сыворотки, тем самым не препятствуя скринингу рака простаты. Кроме того, показано, что Пермиксон® обладает антипролиферативным действием на клетки предстательной железы. Эффективность Пермиксона® в лечении симптомов и связанное с ним улучшение показателей уродинамики были оценены в ряде клинических исследований, демонстрирующих быстрый и устойчивый эффект препарата в отношении как ирритативной, так и обструктивной симптоматики, в особенности никтурии. Показано, что Пермиксон® существенно улучшает по сравнению с плацебо показатели урофлоуметрии у больных ДГПЖ. В двух больших многоцентровых международных рандомизированных клинических исследованиях было показано, что Пермиксон® так же эффективен, как финастерид и тамсулозин. Пермиксон® характеризуется хорошей переносимостью, что демонстрируют результаты наблюдений более чем 2000 пациентов, вовлеченных в клинические испытания. Переносимость Пермиксона® не отличается от таковой плацебо. В частности, Пермиксон® не вызывает артериальную гипотензию, что важно для пожилых пациентов, и не взаимодействует с гипотензивными препаратами.

Пермиксон® не влияет на сексуальную функцию и не препятствует диагностике и оценке результатов лечения рака простаты.

Таким образом, Пермиксон® является оптимальным препаратом первой линии для лечения неосложненной ДГПЖ.

Эффективность и безопасность Пермиксон® по результатам двухгодичного многоцентрового клинического исследования в России

Н.А. Лопаткин, Ю.А. Пытель, А.М. Горилковский³, А.З. Винаров², А.В. Сивков¹, М.А. Доброхотов, М.И. Модорский.

1 Научно-исследовательский институт урологии МЗ РФ

2 Урологическая клиника Московской медицинской академии

3 Городская клиническая больница №60

Введение: Пермиксон® - липидо-стероловый экстракт американской вееролистной пальмы (*Serenoa repens*), широко используется для лечения расстройств мочеиспускания у больных ДГПЖ. Однако его эффективность и безопасность при длительном применении до настоящего времени была изучена недостаточно. Настоящая работа посвящена оценке эффективности и безопасности препарата в ходе 2-летнего мультицентрового открытого исследования.

Материалы и методы: Для участия в исследовании в 3-х московских урологических центрах было отобрано 155 пациентов с симптомами нижних мочевых путей (СНМП),

обусловленных ДГПЖ. Критериями включения были:

возраст >50 лет; длительность существования СНМП > 6 мес.; IPSS>6; Qmax >5 и < 15 мл/с при объеме мочеиспускания > 150, но < 400 мл; объем остаточной мочи < 150 мл; объем предстательной железы, определенный ультразвуковым методом > 25 см³; уровень ПСА < 4 нг/мл. Использовались стандартные для такого типа программ критерии исключения. Настоящее исследование (P0048 95 GP 401) было проведено с соблюдением требований GCP. Все больные в течение 24 мес. получали Пермиксон® по 160 мг два раза в день. Из 155 пациентов полностью соответствовали требованиям протокола 130 человек, которые и составили основную группу для статистического анализа.

Результаты: В ходе 2-х лет лечения выявлено достоверное ($p=0,001$) существенное уменьшение симптомов по шкале I-PSS с $12,9\pm 3,7$ до $7,9\pm 4,6$ баллов (38,8%), причем наибольшие изменения были достигнуты в первые 6 месяцев приема Пермиксона® (-32,6%). Характерно, что более чем на 50% уменьшились показатели выраженности симптомов № 2, 5 и 7 по шкале I-PSS: потребность мочиться менее чем через 2 часа; слабая струя мочи; частота ночных мочеиспусканий. Ночная поллакиурия снизилась более чем на 1 балл у 36,9% пациентов через 6 мес. и у 36,4% - через 2 года. В то же время, ее уменьшение более чем на 2 пункта отмечено у 13,8% и 21,5% соответственно. Индекс качества жизни за полгода лечения достоверно уменьшился, в среднем, с $3,1\pm 1,1$ до $2,1\pm 0,9$, а к концу курса - до $2,0\pm 0,8$ баллов: т.е. улучшился на 32,3% и 35,5%.

Таблица 1. Динамика основных клинических показателей.

	MO	M6	M12	M18	M24
I-PSS	12,9±3,7	-4,2±3,5	-5,0±3,6	-5,1±4,1	-5,0±4,5
QOL	3,1±1,1	0,8±1,0	-1,1±1,1	-1,1±1,0	-1,2±1,0
Q max	10,7±2,6	3,6±5,8	2,0±4,1	2,3±5,7	2,1±4,5
Объем простаты	42,3±7,2	-7,2±11,8	-8,4±12,6	-7,6±14,9	-7,4±14,7

Препарат продемонстрировал высокую степень достоверности по влиянию на показатели потока мочи ($p=0,001$). Если до начала лечения средняя величина Qmax равнялась $10,7\pm 2,6$ мл/с, то через 6 мес. она составляла $14,3\pm 6,3$ мл/с (+33,6%), через 12 мес. $12,7\pm 4,4$ мл/с (+18,7%), а через 2 года уже $12,9\pm 4,5$ мл/с (+20,6%). Одновременно

зарегистрировано достоверное увеличение средней скорости мочеиспускания (Q_{mean}) с $5,5 \pm 1,7$ мл/с, до $6,8 \pm 2,5$ мл/с (+23,6) через 6 мес., до $6,5 \pm 2,4$ мл/с (+18,2) через 12 мес. и до $6,8 \pm 2,8$ мл/с (+23,6%) через 2 года. В то же время, значительного изменения объема выделенной мочи выявлено не было.

Исходный объем предстательной железы пациентов, включенных в настоящее исследование, находился в пределах $42,3 \pm 16,2$ см³. В ходе лечения зарегистрировано уменьшение объема предстательной железы, в среднем, на 16,3 - 19,2% ($p=0,001$).

Безопасность Пермиксона® оценивалась на основании учета частоты нежелательных явлений, а также по динамике основных клинических и биохимических показателей, включая уровень ПСА. О возникновении нежелательных явлений (включая ухудшение состояния) в ходе исследования заявили 5,8% больных, из них у 2,6% были отмечены серьезные нежелательные явления. Никаких специфических осложнений на фоне терапии Пермиксоном® выявлено не было. Кроме того, не было установлено изменения гематологических и базовых биохимических параметров. Исходный уровень ПСА колебался в пределах $2,5 \pm 1,6$ нг/мл. В результате длительной терапии его достоверного увеличения не наблюдалось.

Выводы:

1. Длительная терапия Пермиксоном® является эффективным методом лечения пациентов с умеренной симптоматикой НМП, обусловленной ДГПЖ.
2. В результате 2-летнего курса лечения зарегистрировано достоверное уменьшение СНМП на 38,8%, объема предстательной железы на 19,2%, увеличение максимальной скорости потока мочи на 20,6% и улучшение показателя качества жизни на 35,5%.
3. Подтверждена высокая безопасность Пермиксона® при длительном применении.

Пермиксон: 5 лет непрерывного применения.

*Ю.Г. Аляев, А.З. Винаров, К.А. Локишин, А.Г. Спивак
Урологическая клиника (директор - профессор Ю.Г. Аляев)
Московской Медицинской Академии имени И.М. Сеченова.*

В урологической клинике ММА им. И.М. Сеченова 26 больным в период с ноября 1995 по декабрь 2000 года непрерывно проводилась медикаментозная терапия липидостероловым экстрактом *Serenoa repens* (Пермиксоном*) по поводу гиперплазии предстательной железы. У всех

пациентов исходное значение общего ПСА было ниже 4 нг/мл. Все больные принимали Пермиксон® в суточной дозе 320 мг в два приема, натощак, запивая небольшим количеством воды.

Исходные значения балла I-PSS колебались от 8 до 18, составляя в среднем 11.65 ± 0.59 -баллов. Индекс Качества Жизни был от 1 до 4 (среднее значение - 2.46 ± 0.15).

Объём гиперплазированной простаты до начала лечения в группе колебался от 26 до 63 см³ (в среднем - 36.23 ± 1.57 см³).

Значения максимальной объёмной скорости потока мочи составляли от 8.7 до 14.6 мл/с (среднее значение - 11.83 ± 0.31 мл/с).

Количество остаточной мочи в начале исследования было от 0 до 60 мл (в среднем - 10.58 ± 2.91 мл).

В процессе терапии Пермиксоном® отмечено достоверное уменьшение выраженности симптомов заболевания и улучшение Качества жизни пациентов. После 5 лет лечения среднее значение балла I-PSS по сравнению с исходным уменьшилось на 8.8 ± 0.18 (75.5 %). Величина Индекса Качества Жизни (QOL) снизилась на 1.31 ± 0.08 (53.3 %). Ни у одного из 26 больных в процессе пятилетнего лечения не произошло ухудшения выраженности симптомов или качества жизни.

Объём гиперплазированной предстательной железы после 5-ти лет терапии Пермиксоном® уменьшился у 16 больных, остался приблизительно на исходном уровне у 9 и увеличился лишь у одного пациента. Таким образом, у 25 из 26 больных на протяжении пяти лет лечения не произошло увеличения объёма простаты. Он уменьшился в среднем на 10.81 ± 0.55 см³ (29.8 %).

Исходно у всех пациентов максимальная объёмная скорость потока мочи (Q_{max}.) была менее 15 мл/с. После 5 лет лечения Q_{max}. в среднем возросла на 4.13 ± 0.51 мл/с (35 %). Анализ динамики Q_{max}. у каждого из 26 пациентов показал, что она увеличилась у 21 (у 15 больных более чем на 3 мл/с). Причем у 16 показатель максимальной объёмной скорости потока мочи **превысил** 15 мл/с.

Q_{max}. осталась на прежнем уровне у 3 и снизилась у 2 из 26 больных.

Изменения вышеуказанных показателей в процессе лечения представлены

Показатель	Исходно (1)	После 1 года лечения (2)	После 2 лет лечения (3)	После 5 лет лечения (4)
I-PSS	11.65 ±0.59	4.54 ± 0.50	3.69 ± 0.47	2.85 ± 0.41
QoL	2.46 ±0.15	1.54 ±0.11	1.27 ± 0.09	1.15 ±0.07
Qmax. мл/с	11.83 ±0.31	14.28 ± 0.85	15.80 ± 0.93	15.96 ± 0.82
Объем простаты в см ³	36.23 ± 1.57	23.85 ± 1.75	26.19 ±2.55	25.42 ±2.12

P1-4 < 0.05

За время лечения лишь у одного больного диагностировано нарастание объема остаточной мочи.

Ни один из 26 больных на протяжении пяти лет лечения не предъявил каких-либо жалоб, связанных с непереносимостью препарата. Таким образом, непрерывная на протяжении 5 лет терапия липидостероловым экстрактом *Serenoa repens* (Пермиксоном®) явилась высокоэффективной как в отношении субъективных, так и объективных симптомов, а также безопасной у 26 больных с начальными или умеренно выраженными признаками гиперплазии предстательной железы.