

Ю.Г. Аляев,
О.И. Аполихин,
Е.Б. Мазо,

А.З. Винаров, С.П.
Даренков, Ю.Л.
Демидко, К.Л. Локшин,
А.А. Медведев,
О.В. Пермякова,
Л.Г. Спивак,
М.Е. Школьников

Клиника урологии
Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова,
НИИ урологии,
Клиника урологии РГМУ,
Москва

Простамол® Уно в профилактике прогрессирования гиперплазии простаты: результаты первого мультицентрового сравнительного клинического исследования

Профилактике различных заболеваний уделяется в настоящее время все более пристальное внимание. Особенно это относится к заболеваниям или состояниям с прогрессирующим течением. В своем труде «О мышлении в медицине» австрийский ученый и общественный деятель профессор Гуго Глязер писал: «Задача медицины и врачебной профессии – сохранить человеку здоровье и решение проблемы, как уберечь его от болезней. При этом все более и более активизируется профилактическое направление, так как предупредить болезнь легче и дешевле, чем лечить. Под профилактикой подразумевается защита отдельных людей и всего общества от болезней, эпидемий, пандемий. Этими вопросами занимаются врачи социальной гигиены, эпидемиологи, инфекционисты, практически все врачи, вне зависимости от специальности» (1).

Гиперплазия простаты признана заболеванием прогрессирующим, что неоднократно подтверждено различными исследованиями, результаты которых публикуются регулярно в Клинических руководствах, издаваемых Европейской ассоциацией урологов (2). Наибольшее подтверждение прогрессии было получено в ходе исследований Olmsted и PLESS (3, 4). Развитие симптоматики заключается в снижении максимальной скорости потока мочи, увеличении объема остаточной мочи, увеличении объема предстательной железы. Отдельно в качестве подтверждения прогрессии

рассматривается частота возникновения острой задержки мочи или необходимость хирургического лечения, а также изменение уровня простатического специфического антигена (5). Субъективная оценка больным своего состояния также является важным признаком прогрессии заболевания. Пациент самостоятельно заполняет шкалу IPSS, основываясь на собственных ощущениях, что позволяет врачу выбрать наиболее подходящий вариант лечения (6). Благодаря проведению подобных исследований появились данные, позволяющие не только доказать прогрессирование заболевания, но и уточнить наиболее вероятные факторы риска развития гиперплазии, такие как, например, возраст, уровень ПСА, объем предстательной железы и другие (7). Это дает возможность врачам назначать лечение тогда, когда симптомы заболевания еще не слишком выражены. Однако назначение лекарственных препаратов с целью профилактики риска прогрессирования на ранних стадиях гиперплазии предстательной железы в настоящее время изучено мало. Применение тактики активного наблюдения приводит в итоге к назначению лекарственных препаратов уже в тот момент, когда симптомы гиперплазии предстательной железы очевидны. Актуальным в настоящее время становится вопрос профилактической медикаментозной терапии и терапии пациентами с минимальными проявлениями гиперплазии предстательной железы, так как патогенетическое лечение данного забо-

левания способно замедлить, или предотвратить, его прогрессию.

Актуальность вопросов профилактики аденомы простаты и своевременного назначения адекватной терапии для лечения гиперплазии предстательной железы побудила нас провести клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности медикаментозной терапии пациентов с начальными симптомами и риском прогрессирования аденомы простаты препаратом Простамол® Уно (экстракт *Serenoa repens*). Выбор данного препарата был обусловлен несколькими причинами. Во-первых, экстракт *Serenoa repens* обладает максимальным уровнем безопасности, доказанным в проведенных ранее мультицентровых исследованиях: препарат не влияет на артериальное давление, не изменяет эректильную функцию, обладает высоким профилем безопасности, что обуславливает возможность неограниченной длительности применения. Все вышперечисленное чрезвычайно важно для любых пациентов, а особенно для тех, кому предстоит принимать терапию многие месяцы и годы (8-13). Во-вторых, Простамол® Уно обладает комплексным патогенетическим действием, которое одновременно направлено на ингибирование процесса роста гиперплазии простаты и ликвидацию симптомов хронического простатита за счет комплексного противовоспалительного действия. В-третьих, препарат не снижает уровень ПСА и, таким образом, не маскирует развитие рака простаты, что крайне важно для скрининга данного за-

болевания (7). Четвертой причиной явилась широкая распространенность и частота применения препарата Простамол® Уно для лечения заболеваний простаты в России на протяжении последних лет (14).

Главной задачей нашего исследования был ответ на вопрос: сможет ли назначение препарата Простамол® Уно замедлить или остановить прогрессирование течения гиперплазии простаты и улучшить показатели основных и второстепенных критериев оценки эффективности лечения? Основной целью данного исследования является изучение влияния препарата Простамол® Уно на субъективную и объективную симптоматику у пациентов с минимальными проявлениями гиперплазии предстательной железы и предотвращение их прогрессирования. В исследование с целью создания однородной группы пациентов, были включены только те больные, у которых имелась гиперплазия предстательной железы и высокий риск ее прогрессирования. Критерии включения основывались на данных по прогрессированию гиперплазии предстательной железы, опубликованных в руководстве по доброкачественной гиперплазии предстательной железы Европейской ассоциацией урологов (2). Целью использования данных критериев было создание группы больных с начальными формами гиперплазии, исключив тех мужчин, у которых риск прогрессирования заболевания минимальный, а следовательно, доказать эффективность применения препарата Простамол® Уно было бы затруднительно. Контрольная группа (активное наблюдение) была необходима для объективного анализа полученных данных. Активное наблюдение также рекомендовано Европейской ассоциацией урологов, как один из вариантов для ведения больных ДГПЖ (2).

Название проведенного исследования: мультицентровое, открытое рандомизированное, сравнительное исследование эффективности в отношении прогрессии симптомов и качества жизни, а также переносимости и безопасности препарата Простамол® Уно в дозировке 320 мг

1 раз в сутки в течение 36 месяцев в сравнении с контрольной группой у больных с начальными проявлениями гиперплазии простаты.

Таблица 1. Характеристика опытной и контрольной групп больных аденомой простаты

Показатель	Простамол® Уно	Контроль	P
Балл IPSS	12 (8-15)	11 (9-12)	0,056
Балл QoL	4 (3-5)	4 (3-4)	0,467
Q _{max} (мл/с)	11,4 (10,1-14,5)	12,0 (10,1-13,8)	0,156
Q _{авр} (мл/с)	5,8 (4,02-8,58)	4,1 (3,3-5,8)	0,001
Объем мочеиспускания (мл)	221 (153-293)	214 (134-291)	0,363
Количество остаточной мочи (мл)	32 (0-48)	29 (15-43)	0,161
Объем простаты (см ³)	39 (33-61)	36 (32-49)	0,046
ПСА (нг/мл)	2,0 (0,62-3,4)	2,5 (1,5-3,7)	0,012

1 раз в сутки в течение 36 месяцев в сравнении с контрольной группой у больных с начальными проявлениями гиперплазии простаты.

Основной целью исследования была оценка эффективности препарата Простамол® Уно в предотвращении прогрессирования симптомов у больных с начальными проявлениями гиперплазии предстательной железы при помощи анкет IPSS и QoL (BS).

Второстепенные цели:

- оценить изменения максимальной скорости потока мочи;
- оценить изменения объема мочеиспускания;
- оценить изменения объема остаточной мочи;
- оценить изменения объема предстательной железы;
- оценить безопасность и переносимость препарата Простамол® Уно.

Анализ основного и второстепенных параметров эффективности проводился на основании полученных в исследовательских центрах данных. Основным показателем эффективности являлось изменение балла по шкалам IPSS и QoL (BS). Все имеющиеся параметры эффективности были проанализированы. Всего в исследовании приняло участие 100 пациентов, включенных в исследование согласно критериям включения и исключения.

Критерии включения:

- мужчины в возрасте от 45 до 60 лет с диагнозом «гиперплазия простаты»;
- наличие симптомов по шкале IPSS от 8 до 15 баллов и длительность симптомов более 3 мес.;
- объем простаты > 30 см³;
- максимальная объемная скорость потока мочи: 10-15 мл/с;
- объем мочеиспускания: от

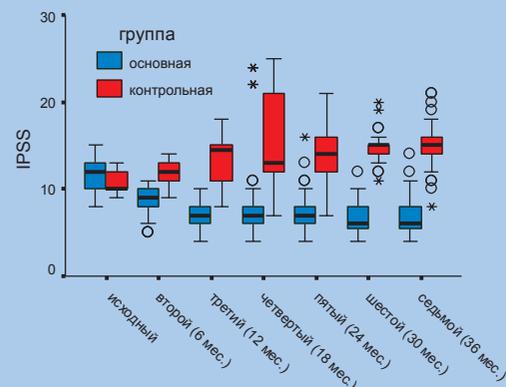


Рисунок 1. Динамика IPSS

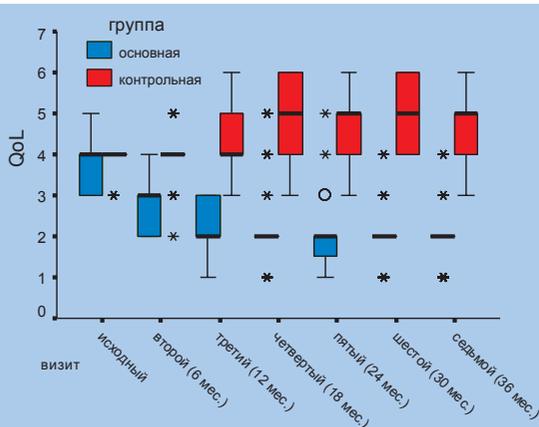


Рисунок 2. Динамика качества жизни

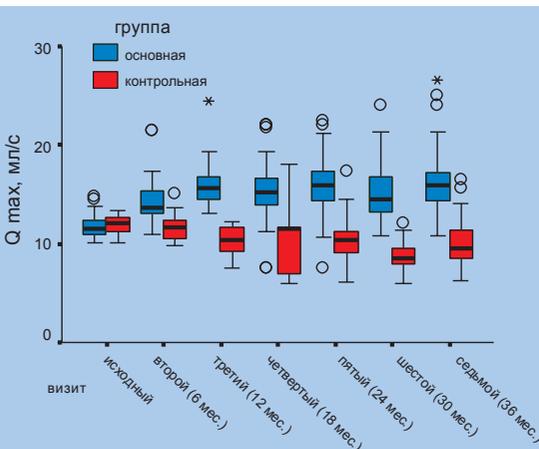


Рисунок 3. Динамика максимальной скорости мочеиспускания

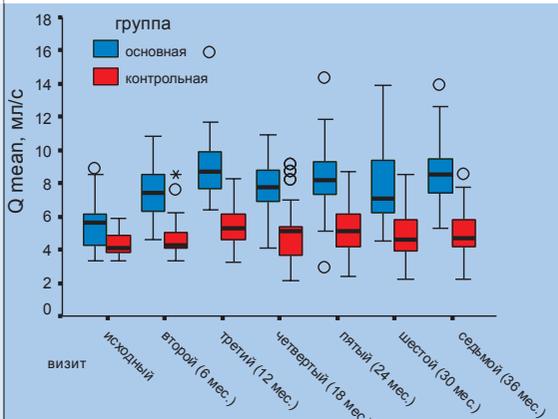


Рисунок 4. Динамика средней скорости мочеиспускания

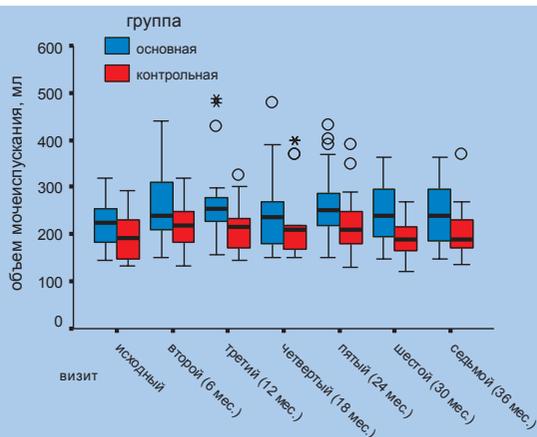


Рисунок 5. Динамика объема мочеиспускания

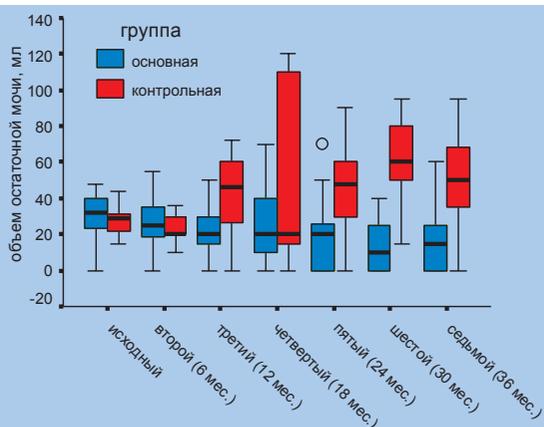


Рисунок 6. Динамика объема остаточной мочи

125 до 350 мл;

- объем остаточной мочи – менее 50 мл;

- ПСА сыворотки крови – менее 4 нг/мл;

- отсутствие роста микрофлоры в посеве 3-й порции мочи / секрета простаты;

- наличие письменного информированного согласия об участии в данном исследовании.

Критерии исключения:

- проводимая терапия гиперплазии простаты за последние 6 мес. или хронического простатита – 3 мес.;

- злокачественный онкологический процесс в мочеполовой системе;

- острая задержка мочеиспускания;

- нейрогенные дисфункции и дивертикулы мочевого пузыря;

- камни мочевого пузыря;

- стриктура уретры, склероз шейки мочевого пузыря;

- наличие в анамнезе оперативных пособий на органах малого таза;

- инфекции мочеполовой системы в фазе активного воспаления;

- систематический прием средств, влияющих на функцию мочевого пузыря и мочеотделение;

- тяжелые сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой и неврологической систем, психиатрические заболевания, клинически значимая почечная и печеночная недостаточность (увеличение показателей в два и более раз) и пр.;

- заведомо известная аллергия на исследуемые препараты или любой из их компонентов;

- любое клинически значимое состояние, из-за которого, по мнению исследователя, пациент не может принимать участие в исследовании, включая злоупотребление наркотиками или алкоголем или выраженную печеночную недостаточность;

- участие в любом клиническом исследовании в течение 90 дней;

- или участие более чем в трех клинических исследованиях в течение 12 месяцев до предполагаемой даты включения в исследование.

Доза и способ приема лекарственного препарата:

I группа: Простамол® Уно перорально по 320 мг один раз в сутки в течение 36 месяцев;

II группа: активное наблюдение в течение 36 месяцев.

К настоящему моменту исследование полностью завершено и результаты всех описанных выше объ-

ективных и субъективных методов обследования обработаны статистически. Для представления данных мы применяли методы описательной статистики. В диаграммах, описывающих наши результаты, представлены значения медианы, а так же 5 и 95 перцентиль. Для сравнения применены критерии Крускалла–Уоллиса и Манна–Уитни.

Перед началом анализа окончательных результатов нашего исследования, мы приводим таблицу (таблица 1) исходных показателей контролируемых параметров с целью демонстрации однородности лечебной и контрольной групп.¹

За время исследования в группе, принимавших Простамол® Уно, произошло снижение симптоматики по шкале IPSS ($p = 0,001$)². В контрольной группе, напротив, произошло ее увеличение согласно опроснику IPSS ($p = 0,001$) (рисунок 1).

За три года исследования в группе принимавших Простамол® Уно произошло статистически достоверное улучшение показателя качества жизни ($p = 0,001$). В контрольной группе, напротив, произошло достоверное ухудшение ($p = 0,001$) (рисунок 2).

С начала исследования произошло достоверное ($p = 0,001$) увеличение максимальной и средней скоростей потока мочи в группе пациентов, принимавших Простамол® Уно. В группе контроля достоверно ($p = 0,001$) снизилась максимальная и средняя скорости мочеиспускания (рисунки 3, 4).

За время наблюдения можно отметить стабильный объем мочеиспускания в основной группе ($p = 0,017$) и статистически достоверное снижение объема остаточной мочи ($p = 0,001$). В контрольной группе изменения объема мочеиспускания не было ($p = 0,283$). При этом отмечено статистически достоверное увеличение объема остаточной мочи ($p = 0,001$) почти двукратно (рисунки 5, 6).

В течение периода наблюдения объем простаты в группе принимавших Простамол® Уно достоверно уменьшился ($p = 0,001$), в то время как уровень ПСА не изменился

¹ Здесь и далее приведена медиана, 5 и 95 перцентиль, при сравнении групп применен критерий Манна–Уитни.

² Применен критерий Крускалла–Уоллиса.

($p = 0,018$). В контрольной группе за два года наблюдения отмечено увеличение объема простаты ($p = 0,001$) и незначимое изменение уровня ПСА ($p = 0,623$). Неизменный уровень ПСА в основной группе подтверждает данные о том, что Простамол® Уно не влияет на истинный уровень простатического специфического антигена (рисунки 7, 8).

За первый год исследования оперативных пособий, задержек мочи не было в обеих группах. Так же, за первый год наблюдения не зарегистрировано никаких нежелательных явлений.

Отдельно стоит отметить тот факт, что в группе пациентов, принимавших Простамол® Уно, ни у одного пациента в течение первого года наблюдения не было отмечено прогрессирования симптоматики ни по одному критерию наблюдения. Подобный вывод нельзя сделать на основании сводных показателей, которые изучаются в данном исследовании – к такому заключению мы пришли, индивидуально проанализировав результаты каждого пациента.

К восемнадцатому месяцу у двух пациентов контрольной группы был отмечен эпизод острой задержки мочи. Эти пациенты были оперированы. У одного пациента из контрольной группы и у одного пациента из группы пациентов принимавших Простамол® Уно было отмечено повышение уровня ПСА, потребовавшее выполнение биопсии.

Диспепсия как нежелательное явление появилась у 3 пациентов

из контрольной группы – соответственно, мы не можем связать это нежелательное явление с приемом препарата.

В группе получавших Простамол® Уно у двух пациентов случились эпизоды ОРВИ.

К 5 визиту из исследования вышло 11 пациентов из контрольной группы и двое из лечебной группы. Основной причиной выбывания (8 пациентов) из контрольной группы послужило ухудшение симптомов и желание получить терапию, двое были оперированы после ОЗМ, одному выполнена биопсия в связи с подозрением на рак простаты.

В группе принимавших Простамол® Уно один пациент выбыл в связи с повышением уровня ПСА и выполнением биопсии простаты, а другой решил прервать свое участие в исследовании по причинам, не связанным с состоянием здоровья. К концу исследования количество выбывших, по той или иной причине, пациентов не увеличилось. На протяжении последнего года наблюдения и лечения нежелательных явлений не было за исключением трех эпизодов ОРВИ в контрольной группе и одного эпизода ОРВИ в лечебной группе.

Приведенные в статье данные воодушевляют нас продолжать исследования, направленные на практически новый аспект применения растительного экстракта *Serenoa repens* – профилактику прогрессирования гиперплазии предстательной железы. Мы счита-

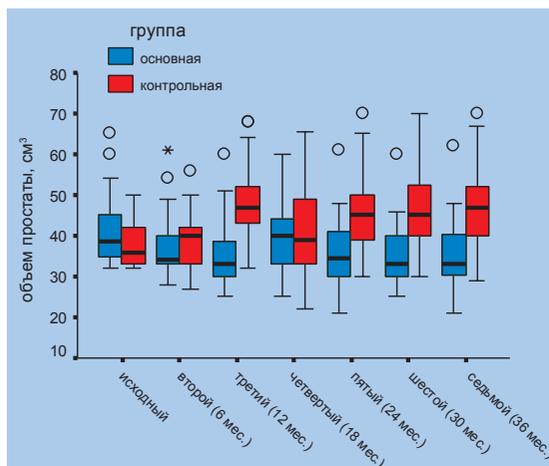


Рисунок 7. Динамика объема простаты

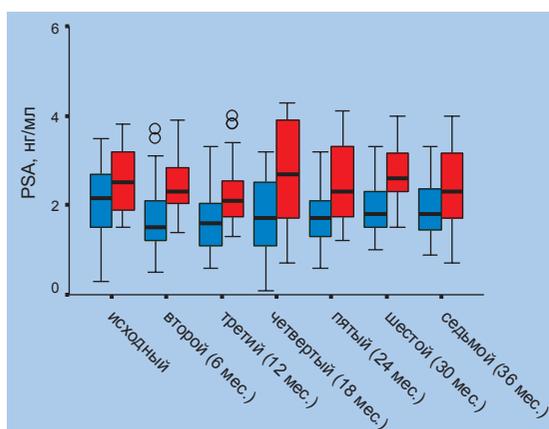


Рисунок 8. Динамика ПСА

ем перспективным продолжать подобного рода исследования, а экстракт *Serenoa repens* – эффективным и безопасным инструментом в профилактике прогрессии симптомов нижних мочевых путей при гиперплазии предстательной железы.

Литература

- Глязер Г. О мышлении в медицине. М., 1969.
- Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia. J. de la Rosette, G. Alivizatos, S. Madersbacher, C. Rioja Sanz, J. Nordling, M. Emberton European Association of Urology.
- Jacobsen S.J., Girman C.J., Guess H.A., Rhodes T., Oesterling J.E. and Lieber M.M. Natural history of prostatism: longitudinal changes in voiding symptoms in community dwelling men. J Urol. 1996. 155: 595-600.
- McConnell J.D., Bruskewitz R., Walsh P., Andriole G., Lieber M., Holtgrewe H.L., Albertsen P., Roehrborn C.G., Nickel J.C., Wang D.Z., Taylor A.M., Waldstreicher J. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. New Engl J Med. 1998. 338: 557-563.
- Roehrborn C.G., Boyle P., Bergner D., Gray T., Gittelman M., Shown T., Melman A., Bracken R.B., deVere White R., Taylor A., Wang D., Waldstreicher J. Serum prostate-specific antigen and prostate volume predict long-term changes in symptoms and flow rate: results of a four-year, randomized trial comparing finasteride versus placebo. PLESS Study Group. Urology. 1999 54: 662-669.
- Rhodes T., Girman C.J., Jacobsen D.J., Roberts R.O., Lieber M.M., Jacobsen S.J. Longitudinal prostate volume in a community-based sample: 7 year followup in the Olmsted County Study of urinary symptoms and health status among men. J Urol. 2000. 163 (suppl 4): 249.
- Медведев А.А. Экстракты *Serenoa repens* в лечении больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. М. 2001.
- Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Локшин К.Л., Спивак Л.Г. Пятилетний опыт лечения Пермиксоном (*Serenoa repens*, Pierre Fabre Medicament) больных гиперплазией простаты. Урология. 2002. 1: 23-25.
- Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Локшин К.Л., Спивак Л.Г. Эффективность и безопасность Простамол® Уно у больных хроническим абактериальным простатитом. Урология. 2006. 1: 47-50.
- Мазо Е.Б., Дмитриев Д.Г. Клинический эффект применения препарата Простамол Уно у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы и хроническим простатитом. Урология. 2001. 5: 38-41.
- Мазо Е.Б., Попов С.В. Простамол Уно в длительном и непрерывном лечении больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы и хроническим простатитом. РМЖ. 2007. Т. 15, № 13.
- Трапезникова М.Ф., Дутов В.В., Долгов А.Г. Применение препарата Простамол Уно в лечении пациентов с доброкачественной гиперплазией простаты и хроническим простатитом. Врачебное сословие. 2007. № 3. С. 42-43.
- Разумов С.В., Деревянко И.И., Сивков А.В. Простамол Уно в лечении больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Урология. 2001. 2: 35-7.
- ЦМИ Фармэксперт. Розничные продажи ЛС.