



Ингибиторы 5-альфа-редуктазы в современной урологической практике

Е.И. ВЕЛИЕВ, В.Е. ОХРИЦ

Симптомы нижних мочевых путей (СНМП) широко распространены у пожилых мужчин. В последние годы становится очевидным, что в возникновении СНМП играют роль различные патофизиологические механизмы, но доминирующей причиной по-прежнему остается доброкачественная гиперплазия простаты (ДГПЖ). Известно, что ДГПЖ негативно влияет на качество жизни большинства пожилых мужчин, у некоторых пациентов ДГПЖ принимает осложненное течение. Данные популяционных исследований свидетельствуют о том, что ДГПЖ является прогрессирующим заболеванием. Прогрессирование выражается в ухудшении симптомов, острой задержке мочи (ОЗМ), что приводит к необходимости хирургического вмешательства.

В повседневной практике лечение ДГПЖ обычно начинают с медикаментозной терапии; в случае ее неэффективности используют разные варианты хирургического лечения. Препаратами первого выбора при ДГПЖ являются альфа-адреноблокаторы и ингибиторы 5-альфа-редуктазы. В статье представлены данные о механизме действия, метаболических эффектах, аспектах применения ингибиторов 5-альфа-редуктазы.

Механизм действия ингибиторов 5-альфа-редуктазы

Рост ткани предстательной железы зависит от выработки гормонов и факторов роста. Стероидная 5-альфа-редуктаза – фермент, локализующийся в ядрах стромальных клеток простаты, катализирующий необратимую трансформацию тестостерона в

дигидротестостерон. Дигидротестостерон связывается с ядерным андрогенным рецептором в простатических стромальных клетках и приводит к секреции паракринных факторов роста, которые диффундируют из стромы в эпителий простаты, стимулируя рост и дифференцировку клеток. В здоровой предстательной же-

леза поддерживается гомеостаз пролиферативных и апоптотических процессов в эпителиальных и стромальных клетках.

К настоящему времени обнаружено 2 изоэнзима 5-альфа-редуктазы, различающихся по хромосомной локализации генов, паттерну экспрессии в тканях и биохимической активности. 5-альфа-редуктаза 1 типа обладает незначительной активностью в тканях простаты и представлена в основном в коже и печени, 5-альфа-редуктаза 2 типа локализуется чаще всего в предстательной железе. Оба изоэнзима определяются в нормальной простатической ткани, однако при ДГПЖ отмечается их гиперэкспрессия, что приводит к гиперплазии стромальных и эпителиальных клеток в транзитной зоне и парауретральных железах. При ДГПЖ, в отличие от рака простаты, происходит в основном гиперэкспрессия 5-альфа-редуктазы 2 типа.

Избыточная продукция дигидротестостерона может привести к таким андроген-зависимым состояниям, как доброкачественная гиперплазия простаты (ДГПЖ), рак простаты, акне, алопеция и др. [1]. Таким образом, для лечения этих состояний патогенетически оправданным является назначение ингибиторов 5-альфа-редуктазы. Блокируя 5-альфа-



редуктазу, они снижают концентрацию дигидротестостерона, индуцируют апоптоз простатических эпителиальных клеток, при длительном применении уменьшают объем простаты в среднем на 15–25% и увеличивают пиковую скорость мочеиспускания, таким образом устраняя механический компонент обструкции при ДГПЖ. В настоящее время на фармрынке зарегистрированы 2 ингибитора 5-альфа-редуктазы – финастерид и дутастерид. Несмотря на то что оба препарата обладают сходным механизмом действия, существуют некоторые фармакологические и клинические особенности (табл. 1).

Финастерид был синтезирован в 1984 г., разрешен к применению в США для лечения ДГПЖ с 1992 г. Финастерид является конкурентным ингибитором 5-альфа-редуктазы, который обладает гораздо большей аффинностью к 5-альфа-редуктазе 2 типа и образует стабильный комплекс с ферментом. В суточной дозе 5 мг/день финастерид уменьшает уровень дигидротестостерона в простате на 70–90%. Препарат не обладает андрогенными и антиандрогенными эффектами и не влияет на взаимодействие тестостерона и дигидротестостерона с андрогенным рецептором. Сравнительные исследования, оценивавшие интрапростатическую концентрацию дигидротестостерона при применении финастерид и дутастерида, не проводились. По приблизительным данным, интрапростатическая концентрация дигидротестостерона при применении дутастерида уменьшается на 94–95%, а при применении финастерид – на 85–91% [1].

Морфологические и метаболические эффекты ингибиторов 5-альфа-редуктазы

Дигидротестостерон, основной фактор экзокринной секреции простатических эпителиальных клеток, является ключевым веществом для образования интрапростатического и сывороточного ПСА. В течение 6–12 месяцев

Таблица 1. Фармакокинетические и фармакодинамические отличия дутастерида и финастерид

Параметр	Дутастерид	Финастерид
Мишень действия препарата	1 и 2 тип 5-альфа-редуктазы	2 тип 5-альфа-редуктазы
Метаболизм	Печень	Печень
Рекомендуемая суточная доза	1 × 0,5 мг	1 × 5 мг
Биодоступность	60%	80%
Время максимальной сывороточной концентрации (T_{max})	1–3 ч	2 ч
Время полувыведения ($T_{1/2}$)	5 недель	6–8 ч
Сывороточное уменьшение концентрации дигидротестостерона	94,7%	70,8%

приема ингибиторов 5-альфа-редуктазы уровень сывороточного ПСА снижается на 50%. Это необходимо учитывать при принятии решения о необходимости проведения биопсии простаты. Считается, что критерием для проведения биопсии простаты при приеме ингибиторов 5-альфа-редуктазы является повышение сывороточного уровня ПСА более 0,3 нг/мл от уровня надира. В большом количестве экспериментальных и клинических исследований показано, что ингибиторы 5-альфа-редуктазы уменьшают объем простаты и индуцируют атрофию и апоптоз клеток эпителия при ДГПЖ. Появляется все больше данных о том, что сходные эффекты наблюдаются и при раке простаты. Финастерид дозозависимо уменьшал пролиферацию раковых клеток в клеточных линиях LNCaP. Эти данные индуцировали большое число исследований по применению ингибиторов 5-альфа-редуктазы при РП. Важно, что финастерид снижает экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), ингибируя ангиогенез и значительно уменьшая микрососудистую плотность в простатической субэпителиальной ткани, что объясняет эффективность финастерид при ДГПЖ, осложненной гематурией, и меньшую кровопотерю при ТУР простаты после терапии препаратом [2].

В последние годы обсуждался вопрос о влиянии финастерид на сперматогенез и безопасность применения препарата мужчинами, чьи сексуальные партнерши беременны. Как упоминалось выше, финастерид разрешен к применению при ДГПЖ с 1992 г., а с 1997 г. финастерид достаточно широко применяется для лечения алопеции в дозе 1 мг в сутки. Это привело к тому, что все большее число мужчин репродуктивного возраста применяют финастерид. В ряде работ показано, что при назначении 1 мг финастерид концентрация сперматозоидов, их подвижность и морфологические характеристики не изменяются [3]. Схожие данные получены при исследовании дозы 5 мг. В США довольно широко обсуждалась возможность накопления ингибиторов 5-альфа-редуктазы в сперме и возможном тератогенном влиянии на плод беременной партнерши. Концентрация финастерид в сперме при ежедневном приеме дозы 5 мг варьировала от неопределяемой до 21 нг/мл. Таким образом, в 5 мл эякулята содержится доза финастерид в 50–100 раз меньшая, чем принимаемая внутрь, и вряд ли оказывает какое бы то ни было влияние на плод. Тем не менее мужчинам, чьи партнерши беременны, рекомендуется принимать финастерид с осторожностью. Несмотря на то что ингибиторы 5-альфа-редуктазы не обладают



антиандрогенным действием, высказывалось опасение о возможных негативных кардиальных и костно-резорбтивных эффектах лечения. В плацебоконтролируемых исследованиях показано, что терапия ингибиторами 5-альфа-редуктазы не оказывает влияния на костную плотность, маркеры костной резорбции, не изменяет липидный и углеводный профили и концентрацию гемоглобина [4]. Ингибиторы 5-альфа-редуктазы в целом хорошо переносятся и вызывают незначительное число побочных эффектов. Большинство побочных реакций наблюдается в первый год терапии, и чаще всего это не приводит к отказу от лечения. Частота развития побочных эффектов на фоне приема дутастерида и финастерида не различается. В 12-месячном исследовании побочных эффектов дутастерида (813 пациентов) и финастерида (817 пациентов) эректильная дисфункция регистрировалась у 7% и 8% больных соответственно, уменьшение либидо – у 5% и 6% соответственно, эякуляторные расстройства – у 1% в каждой группе и гинекомастия – также у 1% в каждой группе [1].

Эффективность монотерапии ингибиторами 5-альфа-редуктазы в лечении и предотвращении прогрессии ДГПЖ

Финастерид является наиболее изученным ингибитором 5-альфа-редуктазы. Р. Воyle с соавт. выполнил метаанализ шести рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований [5]. Наиболее значимая корреляционная связь была обнаружена между начальным объемом простаты и клиническим улучшением. При начальном объеме простаты менее 20 см³ отмечалось незначительное улучшение: сумма баллов по шкале IPSS уменьшалась на 1,8 балла, скорость мочеиспускания увеличивалась на 0,9 мл/с. Если изначальный объем простаты был более 60 см³, сумма баллов уменьшалась на 2,8 балла, а скорость мочеиспу-

скания увеличивалась на 1,8 мл/с. Разница между группами плацебо и финастерида была очевидна при объеме простаты более 40 см³.

Вслед за результатами этого метаанализа были опубликованы данные 4-летнего использования финастерида в исследовании PLESS (Proscar Long-term Efficacy and Safety Study) [6]. При приеме финастерида объем простаты сокращался на 18% по сравнению с увеличением на 14% в группе плацебо, уменьшались симптомы при анкетировании IPSS (3,3 балла против 1,3 балла при использовании плацебо), увеличивалась скорость мочеиспускания (3,3 мл/с против 1,3 мл/с).

В последующем стали доступны результаты монотерапии финастеридом в исследовании MTOPS (Medical Therapy of Prostatic Symptoms) – медиана уменьшения объема простаты в группе финастерида составила 19% (против увеличения на 24% в группе плацебо). Также отмечалось значительное улучшение скорости мочеиспускания и уменьшение количества баллов по шкале IPSS [7]. В 12-месячном сравнительном исследовании эффективности финастерида и дутастерида EPICS (Enlarged Prostate International Comparator Study) 1630 пациентов с симптомами ДГПЖ старше 50 лет были рандомизированы в группы финастерида (817 пациентов) и дутастерида (813 пациентов). После года терапии в среднем объем простаты уменьшился на 27,4% в обеих группах. Не было отмечено статистически достоверного отличия в улучшении по шкале IPSS и увеличении Q_{max} между группами.

Исследование MTOPS стало первым двойным слепым рандомизированным плацебоконтролируемым исследованием, изучившим влияние медикаментозной терапии на прогрессирование ДГПЖ. Клиническая прогрессия заболевания определялась как увеличение суммарного количества баллов по шкале IPSS ≥ 4 , развитие ОЗМ, острой почечной недостаточности, связанной с ДГПЖ,

рецидивирующих инфекций мочевых путей, недержание мочи. В группе плацебо (737 мужчин) в течение 5 лет наблюдения клиническая прогрессия заболевания регистрировалась у 17% пациентов. Наиболее частым проявлением прогрессии явилось субъективное ухудшение СНМП (увеличение IPSS ≥ 4) – 79,5%, ОЗМ возникла у 2% пациентов из группы плацебо, оперативное вмешательство по поводу ДГПЖ потребовалось 5% больных. За 5 лет наблюдения в группе, не получавшей лечение, объем предстательной железы увеличился на 24%, а уровень ПСА – на 14%.

В исследовании PLESS в группе пациентов, принимавших финастерид, риск ОЗМ уменьшился на 57%, а риск хирургического вмешательства – на 55%. Дутастерид продемонстрировал схожую эффективность в снижении рисков ОЗМ и необходимости хирургического вмешательства. Риск ОЗМ при приеме дутастерида уменьшился на 57%, а хирургического вмешательства – на 48% по сравнению с плацебо [8].

Эффективность комбинированной терапии ингибиторами 5-альфа-редуктазы в лечении и предотвращении прогрессии ДГПЖ

Назначение комбинированной терапии ингибитором 5-альфа-редуктазы и альфа-адреноблокатором, которые отличаются по механизму действия и дополняют друг друга, является патогенетически обоснованным. Тем не менее в первых рандомизированных исследованиях при 12-месячном наблюдении не было продемонстрировано преимуществ комбинированной терапии по сравнению с монотерапией альфа-адреноблокатором. В исследованиях PREDICT (доксазозин и финастерид) и Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study (теразозин и финастерид) комбинированная терапия превосходила монотерапию ингибитором 5-альфа-редуктазы,

Таблица 2. Данные многоцентровых исследований эффективности медикаментозной терапии в предотвращении прогрессии ДППЖ

Исследование	Длительность, мес.	Группа	Число пациентов	Изменение IPSS	Изменение Q_{max}	Изменение ОП, %	Хирургическое лечение, %	ОЗМ, %	Уровень доказательности
J.T. Andersen и соавт.	24	Плацебо	2109	-	-	-			1b
		Финастерид	2113	-	-	-	-34	-57	
J.D. McConnell и соавт.	48	Плацебо	1503	-1,3	+0,2	+14			1b
		Финастерид	1513	-3,3	+1,9	-18	-55	-57	
J.D. McConnell и соавт.	54	Плацебо	737	-4	1,4	+24			1b
		Доксазозин	756	-6	2,5	+24	-3	-35	
		Финастерид	768	-5	2,2	-19	-64	-68	
		Комбинированная терапия	786	-7	3,7	-19	-67	-81	
C.G. Roehrborn и соавт.	24	Плацебо	2158	-2,3	0,6	+1,5			1b
		Дутастерид	2167	-4,5	2,2	-25,7	-48	-57	
C.G. Roehrborn и соавт.	24	Тамсулозин	1611	-4,3	0,9	0			1b
		Дутастерид	1623	-4,9	1,9	-28	-	-	
		Комбинированная терапия	1610	-6,2	2,4	-26,9	-	-	
C.G. Roehrborn и соавт.	48	Тамсулозин	1611	-3,8	0,7	+4,6	-	-	1b



но не показала преимуществ по сравнению с монотерапией альфа-адреноблокатором. Это можно объяснить недолгосрочностью терапии в данном исследовании. Результаты уже упоминавшегося исследования MTOPS, включавшего 3047 пациентов, подтвердили преимущество длительной (более 4 лет) комбинированной терапии. Несмотря на то что основной целью исследования являлось изучение прогрессирования ДГПЖ на фоне лечения, оказалось, что долгосрочная комбинированная терапия превосходит монотерапию и в уменьшении СНМП, и в улучшении скорости мочеиспускания. За 4 года лечения число баллов по шкале IPSS уменьшилось в среднем на 4,9; 6,6; 5,6; 7,4 в группах плацебо, доксазозина, финастерида и комбинированной терапии соответственно. Скорость мочеиспускания улучшилась на 2,8;

хирургического вмешательства оказалось, что именно финастерид, а не доксазозин в качестве моно- или комбинированной терапии значительно уменьшал оба риска. Частота ОЗМ за время лечения составила 0,2 случая на 100 пациентов в группе финастерида, 0,1 случая на 100 пациентов при комбинированной терапии, 0,4 случая на 100 человек в группе доксазозина и 0,6 случая на 100 пациентов в группе плацебо. Частота хирургических вмешательств по поводу ДГПЖ за время лечения составила 0,5 случая на 100 пациентов в группе финастерида, 0,4 случая на 100 пациентов при комбинированной терапии, 1,3 случая на 100 человек в группе доксазозина и 1,3 случая на 100 пациентов в группе плацебо. Исследователи сделали вывод, что пациенты с СНМП и объемом простаты свыше 30 см³ имеют преимущество при назначении комбинированной терапии по сравнению с любой группой монотерапии.

В 4-летнем исследовании CombAT (Combination Avodart Tamsulosin) [1] изучалось влияние дутастерида, тамсулозина и комбинированной терапии на СНМП и прогрессию ДГПЖ. Также были продемонстрированы преимущества комбинированной терапии по сравнению с монотерапией. В таблице 2 представлены сводные данные по эффективности различных комбинаций препаратов в терапии СНМП и прогрессии ДГПЖ [1].

Возможность перехода на монотерапию ингибитором 5-альфа-редуктазы у пациентов с СНМП

Ингибиторы 5-альфа-редуктазы должны назначаться в течение длительного времени для достижения клинического эффекта, в то время как максимальная эффективность альфа-адреноблокаторов наступает в течение нескольких недель. В исследовании SMART (Symptom Management After Reducing Therapy) изучались эффектив-

ность комбинированной терапии дутастеридом и тамсулозином и влияние на СНМП отмены тамсулозина через 6 месяцев лечения. После отмены альфа-блокатора почти три четверти пациентов не жаловались на усиление СНМП. Однако при исходных тяжелых нарушениях мочеиспускания (IPSS > 20) требовался длительный курс комбинированной терапии. В недавно проведенном открытом многоцентровом исследовании оценивали эффективность комбинированного лечения финастеридом и альфа-блокатором в течение 9 месяцев с последующей отменой альфа-блокатора и терапией финастеридом в течение 3 или 9 месяцев. Ни в одной из групп не было зарегистрировано выраженного ухудшения СНМП после прекращения приема альфа-адреноблокатора. Таким образом, у пациентов с легкими и умеренными СНМП через 6–9 месяцев лечения возможен переход на монотерапию ингибитором 5-альфа-редуктазы, в то время как у пациентов с тяжелыми СНМП целесообразно продолжать длительную комбинированную терапию.

Ингибиторы 5-альфа-редуктазы для химиопрофилактики РП

Клинические доказательства роли ингибиторов 5-альфа-редуктазы в профилактике рака простаты получены в исследованиях PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial) и REDUCE (Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events). PCPT стартовало в 1993 г. в более 200 центрах США. Обязательными критериями отбора для исследования являлись возраст более 55 лет, уровень ПСА ≤ 3,5 нг/мл и отсутствие изменений при пальцевом ректальном исследовании (ПРИ). В начале исследования биопсия простаты не проводилась. Пациенты были рандомизированы на две группы: терапия финастеридом в дозе 5 мг в день и плацебо. Проводились ежегодные исследования ПСА и ПРИ. В случае повышения ПСА более 4 нг/мл или изменений при ПРИ

При монотерапии финастерид сокращает объем простаты в среднем на 20%, что приводит к значительному уменьшению механического компонента обструкции при ДГПЖ.

4,0; 3,2 и 5,1 мл/с соответственно. Таким образом, все виды терапии продемонстрировали преимущество над плацебо, терапия альфа-адреноблокатором – над лечением ингибитором 5-альфа-редуктазы, самой эффективной оказалась комбинированная терапия. Это важное исследование также позволило ответить на вопрос о прогрессировании ДГПЖ в разных группах лечения. Риск прогрессирования (усугубление СНМП) в группе комбинированной терапии был меньше на 66% по сравнению с 34% и 39% в группах монотерапии финастеридом и доксазозинном соответственно. В то же время при оценке риска развития ОЗМ и необходимости



проводилась биопсия простаты. В группе, получавшей финастерид, значение ПСА удваивалось. В конце исследования через 7 лет всем пациентам была рекомендована биопсия простаты. Всего были рандомизированы 18 882 человека. В группе финастерида было зарегистрировано снижение заболеваемости низкодифференцированным раком простаты на 24,8%. В то же время в группе финастерида был выявлен повышенный риск обнаружения низкодифференцированного рака (280 опухолей с высокими показателями (7–10 баллов) по шкале Глисона в группе финастерида по сравнению с 237 в группе плацебо). Это позволило сделать вывод, что финастерид не должен использоваться для химиопрофилактики РП. Большие надежды связывались с применением двойного ингибитора 5-альфа-редуктазы – дутастерида, влияние которого на развитие рака простаты изучалось в исследовании REDUCE. Однако результаты исследования продемонстрировали аналогичное уменьшение частоты высокодифференцированного рака простаты (22,8%) и сходное увеличение частоты низкодифференцированного РП. Было проведено несколько дополнительных анализов, чтобы определить истинное влияние ингибиторов 5-альфа-редуктазы на низкодифференцированный рак [9, 10]. К сожалению, данные работы носили ретроспективный анализ, и использование их результатов возможно лишь в качестве предположений, а не четких доказательств. Кроме того, лишь у 27% пациентов с диагностированным раком простаты были доступны морфологические образцы после операции. В декабре 2010 г. состоялось заседание Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) по целесообразности применения ингибиторов 5-альфа-редуктазы для профилактики рака простаты [11]. Патоморфологические образцы после исследований PCPT

и REDUCE были оценены независимым патологом с учетом модифицированной шкалы Глисона. Однако после повторного анализа биоптатов не было отмечено уменьшения частоты рака простаты с градацией по шкале Глисона от 7 до 10 баллов, в то же время наблюдалось абсолютное увеличение рака простаты с градацией 8–10 баллов по Глисону на 0,5% при применении дутастерида и на 0,7% при применении финастерида. Наблюдалось только уменьшение частоты рака простаты с градацией 6 баллов и ниже по шкале Глисона. В результате ингибиторы 5-альфа-редуктазы не были рекомендованы FDA для рутинного использования в профилактике рака простаты. Бесспорно, проведенные исследования имели ряд эпидемиологических и клинических особенностей, и необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить или опровергнуть значение ингибиторов 5-альфа-редуктазы в профилактике рака простаты.

Заключение

Результаты целого ряда многоцентровых рандомизированных двойных слепых исследований подтвердили эффективность ингибиторов 5-альфа-редуктазы в лечении СНМП и предотвращении прогрессирования ДГПЖ. В настоящее время ведутся клинические исследования других видов комбинированной терапии при ДГПЖ – ингибиторов 5-альфа-редуктазы и М-холиноблокаторов, ингибиторов 5-альфа-редуктазы и ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа. Кроме того, изучается совместное назначение препаратов тестостерона и ингибиторов 5-альфа-редуктазы у пациентов с симптомами гипогонадизма и СНМП на фоне ДГПЖ. В 2009 г. стартовало многоцентровое исследование ARTS (Avodart after Radical Therapy for Prostate cancer Study), в котором изучаются эффективность дутастерида при биохимическом рецидиве после радикальной простатэктомии

или лучевой терапии по поводу рака простаты [14], а также возможные преимущества назначения ингибиторов 5-альфа-редуктазы при кастрационно-рефрактерном раке простаты.

Дополнительным преимуществом финастерида является эффективность препарата в лечении ДГПЖ, осложненной гематурией, и возможность его применения в качестве подготовки к ТУР простаты.

В проблеме химиопрофилактики рака простаты ингибиторами 5-альфа-редуктазы до сих пор остается много вопросов, разрешить которые призваны долгосрочные исследования.

При сравнении двух ингибиторов 5-альфа-редуктазы следует отметить, что данные большинства исследований не продемонстрировали клинического преимущества применения дутастерида у больных ДГПЖ в улучшении СНМП и снижении вероятности прогрессии заболевания. При монотерапии финастерид сокращает объем простаты в среднем на 20%, что приводит к значительному уменьшению механического компонента обструкции при ДГПЖ. Дополнительным преимуществом финастерида является эффективность препарата в лечении ДГПЖ, осложненной гематурией, и возможность его применения в качестве подготовки к ТУР простаты. В исследованиях также подтверждено значительное преимущество использования комбинированной терапии с альфа-адреноблокатором для предотвращения прогрессии ДГПЖ [12], особенно у пациентов с увеличенной предстательной железой (более 30 см³) [13]. Экономическая доступность финастерида по сравнению с дутастеридом позволяет рекомендовать этот препарат для широкого использования в лечении ДГПЖ. ☪

Литература
→ С. 67