

УДК 616.65-007.61-08:615.254

Т. Э. ХУСАИНОВ, К. М. АБДИЛЬМАНОВ

Научный центр урологии им. Б.У. Джарбусынова, г. Алматы

ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРА 5А-РЕДУКТАЗЫ (ДУТАСТЕРИДА) У ПАЦИЕНТОВ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ДГПЖ)

В трех параллельных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях III фазы были исследованы эффективность и безопасность Дутастерида у 4325 мужчин с ДГПЖ, продолжительность терапии составила 2 года (ARIA 3001, ARIA 3002 и ARIB 3003).

Результаты: значительное улучшение наблюдалось с 24 месяца по 48 в обеих группах по оценке AUA-SI и Qmax. За 48 месяцев в группе получавшие Дутастерид было значительно большее улучшение в AUA-SI и Qmax и значительно большее уменьшение объема простаты, чем в группе с плацебо. Острая задержка мочи (ОЗМ) и хирургическое вмешательство произошли у небольшого процента пациентов в открытую фазу. Возникновение нежелательных явлений, связанных с приемом препарата Дутастерид, было зарегистрировано наиболее часто в начале лечения и со временем снижалось.

Выводы: длительное лечение Дутастеридом приводит к улучшению симптомов нижних мочевых путей (СНМП) и скорости потока мочи, а также к дальнейшему сокращению объема предстательной железы у мужчин с симптомами ДГПЖ. Снижение риска развития ОЗМ и хирургического вмешательства по поводу ДГПЖ продолжалось в течение 4-летнего периода.

Ключевые слова: Дутастерид, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, рандомизированные клинические исследования ARIA 3001, ARIA 3002 и ARIB 3003.

Дутастерид – двойной ингибитор I и II типа 5α-редуктазы (5 АР1) [1,2]. Эффективность и безопасность дутастерида у мужчин с ДГПЖ были исследованы в трех параллельных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях III фазы и проводились в 400 центрах 19-ти стран (США, Европа) [3,4]. В исследованиях ARIA 3001, ARIA 3002 и ARIB 3003 приняли участие 4325 больных ДГПЖ (2167 – в группе дутастерида, 2158 – в группе плацебо), продолжительность терапии составила 2 года (рис. 1). Отметим, что численность пациентов в группах и длительность терапии более чем достаточны для того, чтобы оценить эффективность и безопасность изучаемого препарата.

В открытую фазу было включено 2340 пациентов, 1188 из которых ранее получали Дутастерид (группа Д/Д) и 1152 ранее получавших плацебо (группа П/Д). Длительность исследования: слепая фаза – 2 года, открытая фаза – 2 года (рис. 1).

Критериями включения пациентов в исследования являлись: возраст мужчин (старше 50 лет), наличие клинического диагноза ДГПЖ (на основании анамнеза, физического осмотра и пальцевого ректального исследования), объем предстательной железы (ОПЖ) ≥ 30 см³ по данным трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) и индекс симптомов Американской урологической ассоциации (American Urological Association-Symptom Index, AUA-SI или IPSS) ≥ 12 (указывающий на умеренные или тяжелые симптомы), а также наличие максимальной объемной скорости потока мочи (Qmax) ≤ 15 мл/сек при двух последовательных мочеиспусканиях (с минимальным объемом мочеиспускания 125 мл).

Очень важно отметить, что клинические исследования дутастерида были первыми исследованиями в мире, в которых измерение размера простаты (ТРУЗИ) являлось обязательным при включении в исследование. До этого ни в одном исследовании не принимался во внимание этот критерий, который считается, как говорилось ранее, ТРУЗИ является высокоточным и высокоинформативным методом. Все ТРУЗИ каждого пациента проводились одним специалистом, с использованием одной методики во всех случаях. Кроме того, для уменьшения вариабельности ТРУЗИ, каждому исследователю центру были предоставлены руководство и обучающая видеокассета по ТРУЗИ.

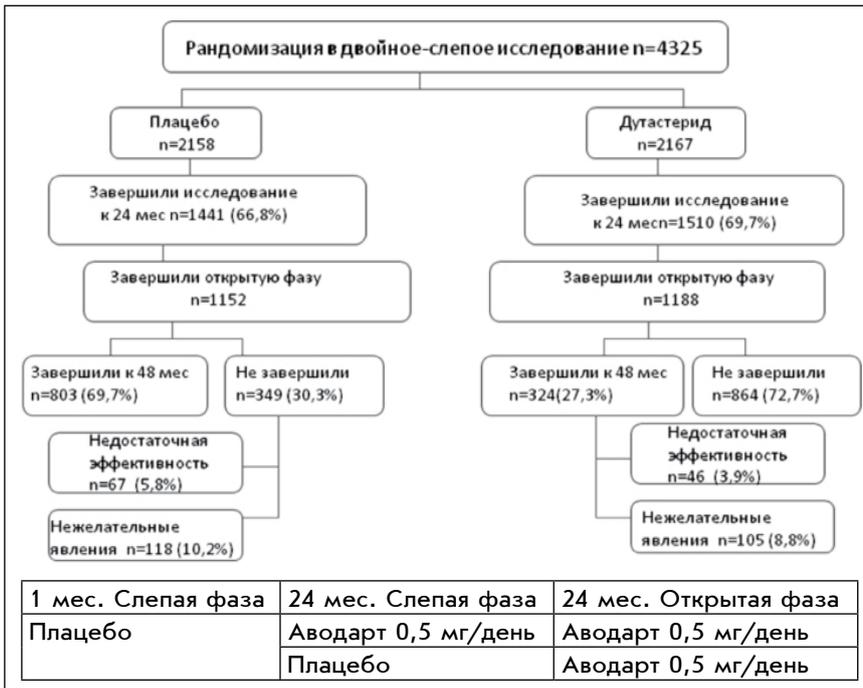


Рисунок 1 – Дизайн исследований III фазы (ARIA 3001, ARIA 3002 и ARIB 3003)

Объем простаты и уровень ПСА использовались в качестве критериев, так как имеющиеся уже данные относительно финастерида (проскара) показали, что эти препараты наиболее эффективны у мужчин с уровнем ПСА сыворотки >1,5 нг/мл и объемом простаты >30 см³. Эти мужчины с большей вероятностью будут иметь симптомы поражения нижних мочевыводящих путей, которые вызваны ДГПЖ [5].

Оценка AUA-SI, Qmax и ПСА проводилась на 1, 3, 6, 12, 18, 24 и 48 месяце. Кроме того, уровень тестостерона (Т) и дигидротестостерона (ДГТ) измерялся на 12 и 24 месяце. Общий объем простаты измерялся на 1-м месяце (в одном исследовании) или 3-м месяце (в другом исследовании) и на 6, 12 и 24 месяцах (во всех исследованиях).

Влияние Дутастерида на концентрацию сывороточного ДГТ

При анализе результатов через 2 года в группе Д/Д отмечалось снижение уровня сывороточного ДГТ на 93,7%, и на 95,7% через 4 года. Пациенты в группе П/Д имели среднее увеличение на 5,9% к 24 месяцу и на 95,4% снижение к 48 месяцу.

Влияние Дутастерида на объем ПЖ

Для включения в исследование требовалось наличие объема простаты по крайней мере 30 см³ по данным ТРУЗИ. Средний исходный объем простаты у всех пациентов был приблизительно 54 см³. В трех основных исследованиях Дутастерид привел к статистически значимому сокращению общего объема простаты по сравнению с плацебо при самом раннем измерении после начала лечения (1, 3 или 6 месяцев терапии). Значительно большее сокращение наблюдалось к 24 месяцу каждого исследования. Дутастерид в среднем приводил к сокращению общего объема простаты на 26% по сравнению со средним увеличением на 1,4% в группе плацебо. Также произошло значительное (p<0,001) уменьшение объема переходной зоны простаты уже на 1 месяце, продолжающееся до 24 месяца, со средним уменьшением объема переходной зоны простаты на 17,8% в группе Дутастерида по сравнению со средним уменьшением на 7,9% в группе плацебо к 12 месяцу. Переведенная группа с плацебо на Дутастерид (П/Д) в 24 месяца имела значительное уменьшение объема ПЖ к 48 месяцу на 21,7%. Общее уменьшение объема ПЖ для группы Д/Д к 48 месяцу равна 27,3%.

Уменьшение размера простаты приводит к уменьшению выраженности симптомов и снижению риска ОЗМ и оперативного лечения ДГПЖ. Процентное изменение объема простаты по сравнению с исходным объемом в объединенных основных исследованиях (рис. 2).

Влияние Дутастерида на показатели симптомов

AUA-SI (индекс симптомов Американской урологической ассоциации) или IPSS использовался в этих исследованиях для оценки симптомов (включая неполное опорожнение, частоту, прерывистость, неотложность, слабую струю, напряжение и никтурию). IPSS оценивает каждый из этих симптомов от 0 до 5 с максимальным количеством баллов – 35. Исходный показатель IPSS в трех исследованиях был около 17 баллов в обеих группах лечения, что указывало на умеренную степень выраженности симптомов. Напоминаем, что для пациентов обычно необходимо минимальное уменьшение на 3 балла для того, чтобы они заметили уменьшение симптоматики.

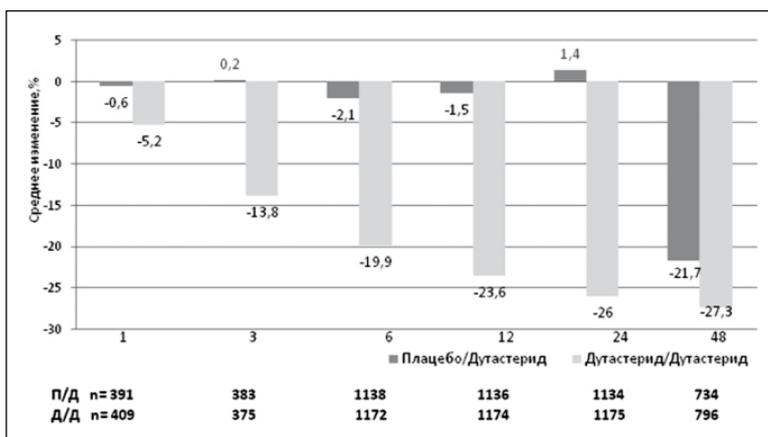


Рисунок 2 – Среднее изменение объема ПЖ за 48 месяцев (%)

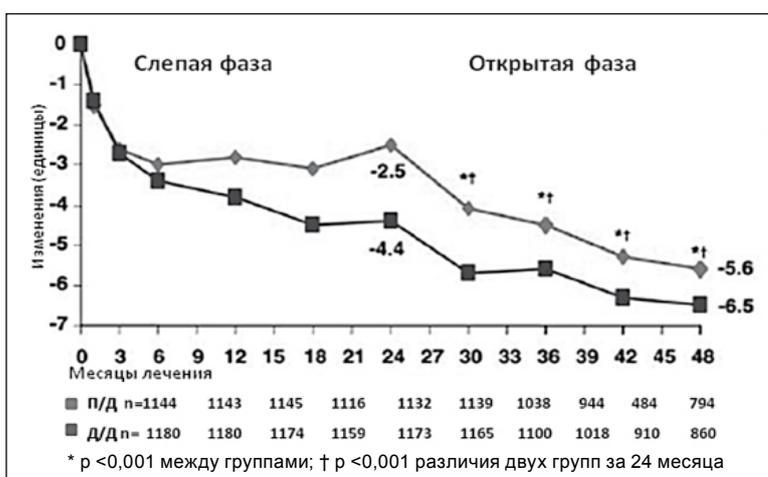


Рисунок 3 – Среднее изменение симптомов по шкале IPSS по сравнению с исходным в течение 48 месяцев

Пациенты, получающие Дутастерид, имели среднее сокращение IPSS на 4,4 балла по сравнению с пациентами в группе плацебо – 2,5 балла от исходного уровня до 24 месяца. На 48 месяце пациенты, перешедшие из группы плацебо в группу Дутастерида (П/Д группа), отметили снижение на 5,6 балла по сравнению с 24 месяцем. IPSS оценка значительно снизилась от 24 месяцев до 48 в группе Д/Д (p<0,001), с общим сокращением объема ПЖ в группе Д/Д (6,5 балла по сравнению с исходным, рис. 3).

Значительная разница между группами Д/Д и П/Д поддерживалась с 24 месяца до 48 месяца. За первые 24 месяца лечения Дутастеридом, доля пациентов, у которых тяжелые симптомы (AUA-SI 20 баллов до 35) снизилась в обеих П/Д и Д/Д групп, но в большей степени в группе Д/Д (рис. 4), где доля пациентов, у которых тяжелые симптомы снизились с 30,0% в начале исследования до 8,0% к 48 месяцу.

Различия между группами были статистически значимы. Группа Дутастерида превысила различие в 3 балла, необходимое для заметного улучшения симптоматики, в то время как группа плацебо не достигла этого порога.

Влияние Дутастерида на риск развития ОЗМ и оперативного вмешательства по поводу ДГПЖ

От исходного уровня до 24 месяца у пациентов, получавших Дутастерид (П/Д), имели среднее улучшение в Qmax на 2,2 мл по сравнению с группой П/Д (0,6 мл/с) для пациентов, получавших плацебо (p<0,001 между группами лечения, рис. 5). В 48-й месяц у пациентов (П/Д группа) было улучшение в Qmax на 1,9 мл/с, что было значительным по сравнению 24 месяцем (p<0,001). Qmax

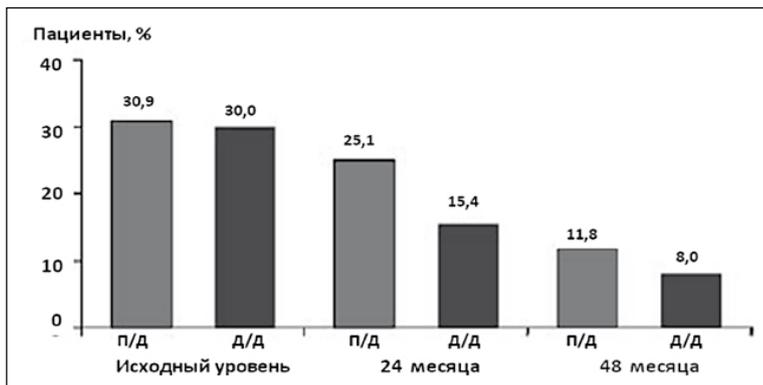


Рисунок 4 – Количественное соотношение пациентов с тяжелыми симптомами (AUA-SI 20-35) в группе П/Д и Д/Д в начале исследования, через 24 месяца и 48 месяцев

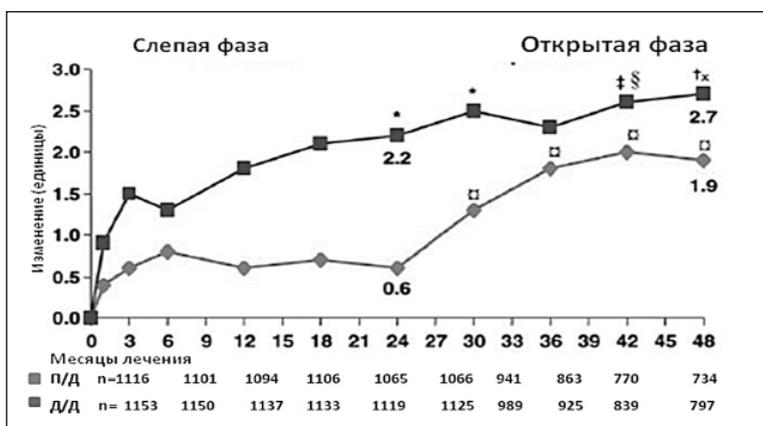


Рисунок 5 – Среднее изменение Qmax по сравнению с исходным более 48 месяцев (* p < 0,001 между группами; £ p = 0,032 между группами; † p = 0,042 между группами; § p < 0,001 при сравнении за 24 месяца; § p = 0,039 при сравнении за 24 месяца; x p = 0,007 при сравнении за 24 месяца)

значительно увеличилось от 24 до 48 для Д/Д на 2,7 мл/с (p=0,007). Частота оперативного лечения ДГПЖ после 2 лет терапии составила 4,3% в группе плацебо и 2,3% в группе дутастерида, таким образом, достигнуто сокращение риска оперативного вмешательства на 48% (табл. 1).

Так как воздействие Дутастерида на процессы, лежащие в основе ДГПЖ, требует некоторого времени,

Таблица 1 – **Общий коэффициент заболеваемости пациентов с ОЗМ или хирургическим вмешательством по поводу ДГПЖ**

Фаза исследования	Месяцы	ОЗМ		Хирургическое вмешательство	
		П/Д (n=2158)	Д/Д (n=2167)	П/Д (n=2158)	Д/Д (n=2167)
Слепая фаза	0 - 6	1,3%	0,9%	0,6%	0,6%
	6 - 12	1,0%	0,4%	1,3%	0,6%
	12 - 18	1,1%	0,2%	1,0%	0,7%
	18 - 24	0,9%	0,4%	1,4%	0,4%
Открытая фаза	24 - 30	0,6%	0,1%	0,3%	0,2%
	30 - 36	0,6%	0,4%	0,5%	0,2%
	36 - 42	0,3%	0,4%	0,1%	0,4%
	42 - 48	0,6%	0,3%	0,2%	0,1%
Заболеваемость в течение 48 мес.		5,1%	2,4%	4,5%	2,6%

П/Д = плацебо слепая фаза/открытая фаза;
Д/Д = дутастерид слепая фаза/открытая фаза

не удивительно, что значительное различие в эффекте по сравнению с плацебо развивается через 6 месяцев лечения.

Хорошая безопасность и переносимость

Анализ данных, полученных в ходе исследований, показал, что имевшие место нежелательные явления (НЯ), как правило, были в слабой или умеренной степени выраженности и чаще всего относились к расстройствам сексуальной функции в виде импотенции, снижение либидо, эякуляции и гинекомастии (табл. 2). Интересно, что по частоте регистрируемых нежелательных явлений, связанных с приемом препаратов, статистически достоверные отличия между группами Дутастерида и плацебо, как правило, наблюдались только в течение первых 6 месяцев терапии. В ходе дальнейшего лечения отличия между группами по наиболее частым нежелательным явлениям исчезали. Аналогичная закономерность была выявлена в отношении несколько реже встречающихся расстройств эякуляции и снижения либидо. Единственным нежелательным явлением, связанным с приемом препарата и достоверно чаще возникавшим у пациентов в группе Дутастерида, начиная с 7-го месяца приема и до конца исследования, была гинекомастия. Частота гинекомастии в группе Дутастерида, однако, в целом была небольшой и на протяжении всего исследования не превышала 1,8%.

Таким образом, исходя из представленных данных, можно с уверенностью утверждать, что даже при длительном применении (на протяжении 4 лет) ингибитора 5α-редуктазы обоих типов Дутастерида отмечается хорошая переносимость, и прием его сопряжен с минимальным риском нежелательных явлений.

Влияние на уровень тестостерона и ПСА

Пациенты в группе Д/Д испытали в среднем увеличение концентрации тестостерона на 19,7% от исходного уровня – 24-й месяц, которое поддерживается к 48 месяцу (21,9%). Пациенты в группе П/Д имели уровень 2,2% в 24 месяц и к 48 месяцу наблюдалось увеличение до 20,7%. Средние и медианные уровни тестостерона для пациентов в группах П/Д и Д/Д остаются в пределах нормы к 48 месяцу. ПСА в сыворотке снизился в группе Д/Д в среднем от 4,1 нг/мл в начале исследования до 1,9 нг/мл к 24 месяцу (52,9%, среднее снижение) и 1,7 нг/мл к 48 месяцу (57,2% среднее снижение). Пациенты в группе П/Д испытывали среднее увеличение ПСА 15,0% от базового 3,9 нг/мл до 4,3 нг/мл к 24 месяцу. После начала приема Дутастерида от 24 к 48 месяцу PSA уменьшена до 2,0 нг/мл, среднее снижение на 48,4% по сравнению с исходным.

Выводы

Данное клиническое исследование показало, что лечение ингибиторами 5ARI (Дутастеридом) в течение 4 лет приводит к устойчивому и последовательному подавлению ДГТ, дальнейшему сокращению объема предстательной железы и постоянному улучшению СНМП. Снижение уровня ДГТ в среднем по сравнению с исходным составило 95,3% по сравнению 87% в группе П/Д.

Таблица 2 – Возникновение НЯ, связанных с приемом препарата в двойном слепом и открытом исследованиях, происходящих в группах

НЯ	Двойная слепая фаза				Открытая фаза			
	0 - 12 месяц		12 - 24 месяц		24 - 36 месяц		36 - 48 месяц	
	П/Д (n=2158)	Д/Д (n=2167)	П/Д (n=1736)	Д/Д (n=1744)	П/Д (n=1152)	Д/Д (n=1188)	П/Д (n=986)	Д/Д (n=1041)
НЯ, связанные с приемом препарата	11,7%	15,5%	3,7%	5,7%	10,5%	6,4%	2,8%	2,6%
Импотенция	3,0%	6,0%	1,2%	1,7%	2,8%	1,4%	0,4%	0,4%
Снижение либидо	1,9%	3,7%	0,3%	0,6%	2,4%	0,4%	0,2%	0,1%
Эякуляторная дисфункция	0,7%	1,8%	0,1%	0,5%	1,2%	0,3%	0,3%	0,1%
Гинекомастия	0,5%	1,3%	0,3%	1,3%	1,3%	1,8%	0,9%	0,7%

Несмотря на снижение объема ПЖ между 24 и 48 месяцами отмечалось, что не было статистической значимости. Тем не менее, субъекты группы Д/Д имели значительно большее уменьшение объема ПЖ по сравнению с теми, кто получал Дутастерид только в последние 24 месяца, предполагая, что 4 года против 2 лет лечения, большая продолжительность терапии увеличивает вероятность достижения максимального сокращения объема предстательной железы. Длительное лечение Дутастеридом привело к дальнейшему улучшению СНМП по опроснику IPSS. В группе пациентов Д/Д, изменения в IPSS от 24 до 48 было статистически значимым. Пациенты, ранее получавшие плацебо в течение двойной слепой фазы, чувствовали значительное улучшение по шкале симптомов после перехода в открытую фазу, но это улучшение не достигало той же величины, что группа Д/Д. Улучшение по шкале симптомов по сравнению с исходным на 4,4 в 24 месяца и 6,5 балла в 48 месяцев Д/Д. За 4-летний период исследования, следовательно, более длительный срок применения пациентами Дутастерида (4 года), в результате наблюдается более значимое уменьшение объема ПЖ и улучшение СНМП, Qmax по сравнению с группой П/Д, которая принимала Дутастерид 2 года.

Терапия Дутастеридом хорошо переносится в течение 4 лет, с общей тенденцией к снижению наиболее распространенных сексуальных НЯ с течением времени. Исключением является гинекомастия, число которой остается низким и относительно постоянным в течение 4-летнего периода (1,3% в 1-й год, 1,3% в год 2, 1,8% в год 3 и 0,7% в 4-й год для Дутастерида пациентов).

Таким образом, результаты длительного клинического исследования показали, что ингибиторы 5ARI (Дутастерид) способны существенно снизить выраженность СНМП, улучшить качество жизни, уменьшить риск осложнений. Результаты свидетельствуют о значительном снижении риска ОЗМ и хирургического вмешательства, связанных с ДГПЖ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

- 1 Gislenskog PO, Herman D, Hammarlund-Udenaes M, et al. A model of the turnover of dihydrotestosterone in the presence of the irreversible 5 α -reductase inhibitors G1198745 and finasteride // Clin Pharmacol Ther. – 1998. – 64. – P. 636–647
- 2 Bramson HN, Hermann D, Batchelor KW, et al. Unique preclinical characteristics of GG745, a potent dual inhibitor of 5ARI // J Pharmacol Exp Ther. – 1997. – 282. – P. 1496–1502.
- 3 Debruyne F, Barkin J, van Erps P, et al. ARIA3001, ARIA3002, ARIB3003 study investigators. Efficacy and safety

of long term treatment with the dual 5- α -reductase inhibitor dutasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia // Eur Urol. – 2004. – 46. – P. 488–494

4 Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G; ARIA3001 ARIA3002 and ARIA3003 Study Investigators. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5- α -reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia // Urology. – 2002. – 60. – P. 434–441

5 Roehrborn CG, Bruskewitz R, Nickel JC et al. Sustained decrease in incidence of acute urinary retention and surgery with finasteride for 6 years in men with benign prostatic hyperplasia // J Urol. – 2004. – 171(3). – P. 1194–1198.

ТҰЖЫРЫМ

Т. Э. ХУСАИНОВ, К. М. АБДИЛЬМАНОВ

Б.У. Джарбусынов ат. ғылыми урология орталығы, Алматы қ.

ҚУЫҚ АСТЫ БЕЗІНІҢ ЗАРАРСЫЗ ГИПЕРПЛАЗИЯСЫ (ҚАБЗГ) БАР ЕМДЕЛУШІЛЕРДЕ 5А-РЕДУКТАЗАСЫ (ДУТАСТЕРИД) ИНГИБИТОРЫН ҰЗАҚ ҚОЛДАНУ ТИІМДІЛІГІ ЖӘНЕ ҚАУІПСІЗДІГІ ТУРАЛЫ

Үш параллельді рандомизирленген III фазалы плацебо-бақыланатын зерттеулерде ҚАБЗГ ауыратын 4325 ерлердегі дутастерид әсерлілігі мен қауіпсіздігі зерттелді, терапия ұзақтығы 2 жылды құрады (ARIA 3001, ARIA 3002 және ARIB 3003). Дутастеридпен ұзақ емдеу СНМП жақсаруына және несеп ағынының жылдамдығына, сонымен қатар, ҚАБЗГ белгілері бар ерлерде қуық асты безі көлемінің ары қарай азаюына әкеледі. ОЗМ және ҚАБЗГ байланысты хирургиялық араласулық даму қауіпінің төмендеуі 4-жылдық кезең бойы жалғасқан.

SUMMARY

T. E. KHUSSAINOV, K. M. ABDILMANOV

Scientific center of urology named after B.U. Dzharbusynov, Almaty c.

THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF LONG-TERM ADMINISTRATION OF 5A-REDUCTASE INHIBITOR (DUTASTERIDE) IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA (BPH)

In three parallel randomized placebo-controlled researches of the III phase, the effectiveness and safety of dutasteride was studied in 4325 men with BPH, the duration of therapy was 2 years (ARIA 3001, ARIA 3002, and ARIB 3003). Long-term treatment with dutasteride leads to improvement of low genital tract symptoms and urinary flow rate, and also to further reduction of prostate volume in men with BPH symptoms. Decrease of the risk of acute urinary retention and operative intervention connected with BPH was observed during 4 years.

CIS/DUT/0001/13

Статья опубликована при поддержке компании ГлаксоСмитКляйн. Мнение автора может не совпадать с мнением компании. ГлаксоСмитКляйн не несет ответственности за возможные нарушения прав третьих сторон.