**Лечение доброкачественной гиперплазии простаты: результаты испытания нового препарата BXL-628**

Сорокин Константин Владимирович

Лекарственная терапия при нарушении мочеиспускания (low urinary tract symptoms) активно применяется в течение 15 лет при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ). В начале 1990-х годов появились селективные альфа-блокаторы длительного действия - теразозин и доксазозин, а несколькими годами позже на фармацевтическом рынке появились первые ингибиторы 5-альфа-редуктазы. Эти две группы препаратов стали основными для лечения ДГПЖ, резко сократив количество трансуретральных резекций простаты (ТУРП) [1,2].

В 1990 годах наши знания о механизмах развития доброкачественной гиперплазии простаты были весьма поверхностными, а за последние годы стали значительно более глубокими. Накопление клинического опыта по применению альфа-блокаторов и ингибиторов 5-альфа-редуктазы, а также развитие представлений об этиологии, патогенезе и естественном развитии ДГПЖ позволили уточнить механизм действия этих препаратов и использовать их более адекватно ситуации [3]. Вначале полагали, что препараты обеих групп устраняют нарушения мочеиспускания, при этом какие-то из них в большей или меньшей степени. На основании тщательно проведенных клинических исследований и опыта применения этих лекарственных препаратов, а также долгосрочных популяционных исследований было сделано заключение, что наши старые представления по крайней мере излишне просты, а в сущности, неверны.

Нарушение мочеиспускания и ДГПЖ - это последовательно развивающиеся состояния у многих мужчин, которые проявляются увеличением простаты, развитием специфических симптомов, снижением качества жизни, ослаблением струи мочи, которые могут приводить к острой задержке мочи и хирургическому вмешательству [4,5]. В популяционных исследованиях и плацебо-контролируемых долгосрочных клинических испытаниях выявили достоверные факторы риска прогрессирования заболевания: возраст, выраженность симптомов, исходный размер простаты и сывороточный уровень ПСА [6].

Возможность предсказать, будет ли ДГПЖ прогрессировать, позволила выбирать препарат определенной группы в зависимости от исходных проявлений заболевания и степени риска. При умеренной или сильной выраженности симптомов и снижении качества жизни, небольшом размере простаты и относительно низком ПСА предпочтительна монотерапия альфа-блокаторами, так как риск прогрессирования очень низок и основная цель лечения - устранение симптомов нарушения мочеиспускания. При умеренной или сильной выраженности симптомов, но большем размере простаты и более высоком уровне ПСА предпочтительно сочетание двух групп препаратов, поскольку необходима как симптоматическая терапия альфа-блокаторами, так и собственно уменьшение гиперплазии ингибиторами 5-альфа-редуктазой.

Безусловно, следует учитывать, что эти препараты обладают побочными эффектами, а клиническое улучшение ограничено. Обычно лечение направлено на уменьшение выраженности симптомов, которое измеряется по международной шкале проявлений заболеваний простаты (International Prostate Symptom Score - IPSS), включающей от 0 до 35 баллов. В наилучших случаях возможно улучшение на 6 баллов, но во многих клинических исследованиях при активной терапии удавалось достичь значительно меньшего улучшения. Считается, что больной способен заметить улучшение в состоянии при изменении IPSS в 3 балла. Кроме того, изменение максимальной скорости потока мочи происходит в пределах 1,5-3,0 мл/сек, и, вероятно, больной не заметит увеличение скорости с 10 до 12 мл/сек. Ингибиторы 5-альфа-редуктазы финастерид и дутастерид уменьшают объем простаты на 15-30% за 3-6 месяцев, однако, при дальнейшем приеме препарата объем простаты не изменяется. Эти препараты снижают риск острой задержки мочи и хирургического вмешательства более чем на 50%, но снижение риска не коррелирует с уменьшением объема простаты.

Roehrborn C.G. убежден, что возможности альфа-блокаторов и ингибиторов 5альфа-редуктазы в качестве монотерапии или в комбинации исчерпаны, и большего эффекта добиться невозможно. В настоящее время крайне необходимы препараты с другим механизмом действия, которые бы влияли на все симптомы нарушения мочеиспускания при ДГПЖ.

У крыс и человека клетки простаты экспрессируют рецепторы витамина D (Vitamin D receptor (VDR)). Клетки простаты реагируют на агонисты VDR уменьшением пролиферации. Возможно, использование лигандов VDR станет новым направлением в лечении нарушений мочеиспускания и ДГПЖ. Однако активная форма витамина D, кальцитриол, вызывает гиперкальциемию и гиперфосфатемию, что ограничивает его применение. Совсем недавно было показано, что новый аналог кальцитриола, BXL-353, подавляет рост клеток при ДГПЖ у человека, стимулирует апоптоз, блокирует определенные факторы роста и андрогензависимую пролиферацию клеток, не вызывая гиперкальциемии [7,8]. На основании этих открытий детально изучили другой аналог - BXL-628, и обнаружили, что он подавляет пролиферацию клеток при ДГПЖ и вызывает апоптоз даже в присутствии андрогенов и факторов роста. Это вещество также подавляло рост простаты в той же степени, что и финастерид, вызывая фрагментацию ДНК и апоптоз, как у неоперированных, так и у кастрированных крыс с заместительным введением тестостерона. Таким образом, BXL-628, как и финастерид, повышал экспрессию кластерина - маркера атрофии простаты. Однако BXL-628 не ингибировал 5-альфа-редуктазу 1 и 2, не связывался с рецептором к андрогенам в гомогенате ДГПЖ и не влиял на связанную с рецептором андрогена активность люциферазы. Кроме того, BXL-628 не влиял на активность гипофиза и содержания кальция в крови у крыс [8].

В январском выпуске журнала European Urology 2006 (Vol 49, Issue I) приведены результаты первого плацебоконтролируемого многоцентрового исследования BXL-628 при ДГПЖ с курсом лечения 12 недель [9].

Какой клинический эффект можно ожидать от данного вещества исходя из результатов доклинических исследований? Безусловно, уменьшение роста простаты, возможно, - уменьшение размеров железы и, желательно, - устранение симптомов и снижение вероятности острой задержки мочи и хирургического вмешательства. Судя по настоящему исследованию, едва ли какие-либо из этих целей достигнуты. Тем не менее, возникает вопрос: какого результата можно ожидать при сроках наблюдения 12 недель? Все исследования ингибиторов 5-альфа-редуктазы продолжались по крайней мере 6 месяцев, многие из них продолжались год, два или даже три. За этот период в контрольной группе происходил естественный рост железы, в группе принимающих препарат - уменьшение простаты, а также успевали проявиться такие последствия, как уменьшение симптомов и снижение частоты острой задержки мочи и хирургических вмешательств. Авторы выдвинули предположение о механизме действия данного вещества и учитывали его при организации исследования: объем простаты у больных в выборке был больше 40 мл, в группах из 62 принимающих плацебо и 57 принимающих BXL-628 средний объем простаты составлял 74 и 80 мл, соответственно. Как и ожидалось, средний уровень ПСА был достаточно высок: 4,4 и 4,1 нг/мл соответственно в двух группах. Оценка по шкале выраженности симптомов составила 15,3 и 13,5 баллов в группах принимающих плацебо и BXL-628. Предположительным критерием для оценки первичного исхода было изменение объема простаты по данным МРТ, при этом уменьшение объема железы более чем на 5% от исходного расценивалось как ответ на лечение, а увеличение железы более чем на 5% - как отсутствие ответа. Отчасти это основывалось на данных по уменьшению объема железы на 20% в год при приеме финастерида, и авторы предполагали линейность эффекта, то есть уменьшение объема на 5% за первые 3 месяца, чтобы уменьшение за год составило 20%. При подсчете размера выборки исходили из изменения объема простаты на -1,9% в контрольной группе и на -15% в группе принимающих BXL-628 при стандартном отклонении 20%, что потребовало размера каждой группы в 50 больных.

После 12 недель лечения в контрольной группе наблюдалось увеличение объема железы на 4,3%, а в группе принимающих BXL-628 - уменьшение объема на 2.9%, с разницей на -7,22% (p<0.0001). В группе принимающих BXL-628 28,9% больных ответили на лечение, а 7,7% - не ответили, тогда как в контрольной группе не ответили на лечение 51,7% (p<0.0001). Изменения по IPSS (-3.5 и -1.8 в контрольной группе и в группе принимающих BXL-628 соответственно) и максимальная скорость потока мочи (+1.5 и -0.3 мл/сек) значимо не отличались, но наблюдалась тенденция в пользу контрольной группы. В обеих группах наблюдалось незначительное повышение уровня ПСА, тогда как уровень тестостерона сыворотки не изменялся. Озадачивает тот факт, что в группе плацебо наблюдалось снижение уровня дигидротестостерона сыворотки на 182,5 пг/мл и повышение уровня почечной экскреции кальция и фосфата, однако эти изменения не оказались достоверно значимыми.

Как следует трактовать эти противоречивые результаты? Во-первых, трудно согласиться с методом определения ответа на лечение и расчета размера выборки. Совершенно не оправдано предположение о линейном, то есть непрерывном уменьшении простаты, так как ранее подтверждений этому не было. В исследованиях финастерида и дутастерида уменьшение объема простаты происходило в течение 6 месяцев, а затем объем простаты менялся незначительно. Во-вторых, на каком основании предполагалось уменьшение простаты на 1,9% в группе плацебо? Разве не должен был объем железы увеличиться? В группе BXL-628 предполагалось уменьшение размера железы на 15% в течение 12 недель. При линейной зависимости предполагалось уменьшение объема простаты на 60% за год, а это слишком смелое предположение. В результате в группе плацебо наблюдалось увеличение простаты на 4,3%. При линейной зависимости увеличение объема простаты составило бы 17,2% за год, что превышает значения, полученные в большинстве клинических исследований, например, таких как PLESS и MTOPS. Уменьшение объема простаты в группе BXL-628 (-2,9%) в течение года составило бы всего лишь 11,6% или даже меньше, если бы изменение объема прекратилось после 3-6 месяцев, как это было при применении финастерида. Эти различия статистически значимы, но будут ли они иметь значение в клинике? Это вызывает сомнения. Уменьшение объема на 2,9% при исходном объеме простаты 80 см3 составит около 2,3 см3 или около 10 см3 за год, то есть простата уменьшится с 80 см3 до 70 см3. Немногие бы согласились на то, чтобы принимать каждый день таблетки, чтобы уменьшить простату на 12% или 10 см3 без всякого облегчения состояния и с сомнительным влиянием на риск острой задержки мочи и хирургического вмешательства.

Без сомнения, следует поддерживать поиски новых терапевтических методов и эффективных средств для лечения нарушений мочеиспускания при ДГПЖ. Безопасное вещество, вызывающее значимое уменьшение простаты, ограничивающее ее рост и при этом не очень дорогое, заслуживает внимания. Однако сегодня результаты исследований пока BXL-628 малоубедительны, и необходимы значимые изменения в течении заболевания, по крайней мере в годичных исследованиях, чтобы убедиться в перспективности этого направления.

**Список литературы**

Djavan B, Marberger M. A meta-analysis on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. Eur Urol 1999;36(1):1-13.

Clifford GM, Farmer RD. Medical therapy for benign pro-static hyperplasia: a review of the literature. Eur Urol 2000 Jul;38(1):2-19.

Roehrborn C, McConnell J. Etiology, Pathophysiology, Epidemiology and Natural History of Benign Prostatic Hyperplasia. In: Walsh P, Retik A, Vaughan E, Wein A, editors. Campbell's Urology. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2002. p. 1297-336.

Boyle P, Roehrborn C, Harkaway R, Logie J, de la Rosette J, Emberton M. 5-Alpha reductase inhibition provides superior benefits to alpha blockade by preventing AUR and BPH-related surgery. Eur Urol 2004 May;45(5):620-6, discussion 626-7.

Emberton M, Andriole GL, de la Rosette J, et al. Benign prostatic hyperplasia: a progressive disease of aging men. Urology 2003 Feb;61(2):267-73.

Roehrborn CG, Malice M, Cook TJ, Girman CJ. Clinical predictors of spontaneous acute urinary retention in men with LUTS and clinical BPH: a comprehensive analysis of the pooled placebo groups of several large clinical trials. Urology 2001 Aug;58(2):210-6.

Crescioli C, Morelli A, Adorini L, et al. Human bladder as a novel target for vitamin D receptor ligands. J Clin Endocri-nol Metab 2005 Feb;90(2):962-72.

Crescioli C, Ferruzzi P, Caporali A, et al. Inhibition of prostate cell growth by BXL-628, a calcitriol analogue selected for a phase II clinical trial in patients with benign prostate hyperplasia. Eur J Endocrinol 2004 Apr;150(4):591-603.

Enrico Colli, Patrizio Rigatti, Francesco Montorsi, Walter Artibani, Stefano Petta, Nicola Mondaini, et al.; and the BPH Italian Study Group. Bxl628, a novel vitamin d3 analog arrests prostate growth in patients with benign prostatic hyperplasia: a randomised clinical tr. Eur Urol 2006.