

Препарат Пермиксон в лечении заболеваний предстательной железы с позиций доказательной медицины

А. В. СИВКОВ,
В. В. РОМИХ,
В. Н. ОЩЕПКОВ,
А. В. МАЛЫШЕВ,

НИИ урологии
Росмедтехнологий
Москва

Препарат Пермиксон применяется для лечения заболеваний предстательной железы около двух десятков лет. В настоящей статье суммированы сведения о клинической эффективности и безопасности этого растительного препарата, отвечающие требованиям современной доказательной медицины. Приведены данные о мультицентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, мета-анализах, проведенных за рубежом, и собственные данные о применении Пермиксона при доброкачественной гиперплазии простаты и хроническом простатите. Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о доказанной клинической эффективности препарата, благоприятном профиле безопасности.

Растительные экстракты использовались при лечении расстройств мочеиспускания у мужчин с давних времен. Первые упоминания об их применении относятся ко второму тысячелетию до н. э. К настоящему времени существует огромное количество экстрактов растительного происхождения и препаратов на их основе, которые позиционируются как лекарства для лечения расстройств мочеиспускания. Разроз-

ненные и противоречивые данные о механизмах их действия и эффективности применения, использование разных методологических подходов в исследованиях не позволяют по достоинству оценить необходимость и результаты использования этой группы лекарств. Соответственно звучат высказывания о недоказанной эффективности лекарственных средств растительного происхождения при заболеваниях предстательной железы. Причем, как правило, обобщаются препараты, полученные различными методами, из различного сырья, имеющие разную степень изученности.

Наиболее хорошо исследованным препаратом из группы растительных средств является Пермиксон (Permixon, Pierre Fabre Medicament, Франция) – липидостероловый гексановый экстракт американской карликовой вееролистной пальмы *Serenoa repens* (*Sabal serrulata*, *Saw palmetto*). Работы по созданию Пермиксона велись с начала 70-х годов прошлого века, а его официальная регистрация во Франции состоялась в 1982 г. К настоящему моменту опубликован обширный экспериментальный и клинический материал, посвященный обоснованию применения препарата при аденоме

(доброкачественной гиперплазии) предстательной железы (ДГПЖ) и хроническом простатите (ХП). Настоящая статья – попытка оценить имеющиеся данные о Пермиксоне с точки зрения доказательной медицины.

Лекарственный препарат считается приемлемым с точки зрения доказательной медицины, если он отвечает следующим основным требованиям:

- имеет известный состав с доказанным активным компонентом;
- обладает достаточно изученным механизмом действия, не противоречащим данным о патогенезе заболевания;
- его эффективность и безопасность подтверждены в ходе плацебо-контролируемых рандомизированных мультицентровых исследований;
- имеется опыт длительного применения препарата;
- эффективность и безопасность лекарственного средства изучена в сравнительных исследованиях с основными препаратами-конкурентами;
- действенность лечения удостоверена объективными методами;
- эффективность и безопасность препарата подтверждена в ходе мета-анализов.

СОСТАВ И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА ПЕРМИКСОН

Состав Пермиксона изучен достаточно полно. В него входят свободные жирные кислоты (80%) и их производные – сложные эфиры (7%), небольшое количество фитостеролов, таких как β -ситостерол, кампе-

В рамках исследования было установлено, что применение препарата Пермиксон обеспечило улучшение функционального состояния детрузора (улучшение сократительной способности); наблюдалась положительная динамика в отношении гиперактивности детрузора (уродинамически снижение с 49% до 29%), снижение выраженности инфравезикальной обструкции более чем у четверти пациентов.

стерол, сигмастерол, циклоартенол, алифатические спирты (C26, C28, C30), различные полипены, арабиноза, глюкоза, галактоза, уроновая кислота, флавоноиды. Синергизм эффектов компонентов препарата определяет его механизм действия.

Результаты исследований свидетельствуют о существовании различных точек приложения и многоэтапности механизма воздействия препарата на предстательную железу, которое проявляется в виде антиандрогенного, антипролиферативного и противовоспалительного эффектов на уровне предстательной железы. Основные звенья этого механизма можно представить в следующем виде.

Во-первых, показано, что Пермиксон влияет на метаболизм тестостерона на нескольких последовательных этапах:

- ингибция активности 5 α -редуктазы тормозит превращение тестостерона в активную гормональную форму – дигидротестостерон (ДГТ);
- уменьшение активности 3 α -дегидрогеназы, влияние на метаболизм ДГТ;
- ингибция связывания ДГТ с цитоплазматическими рецепторами.

Во-вторых, были отмечены другие гормональные и паргормональные эффекты Пермиксона, играющие важную роль при лечении патологии предстательной железы:

- торможение роста предстательной железы посредством блокирования связывания пролактина со специфическими рецепторами и/или воздействия на сигнальные процессы;
 - антиэстрогенное действие на уровне предстательной железы;
 - ингибция пролиферации простатического эпителия, индуцированного факторами роста.
- Наконец, было продемонстрировано противовоспалительное и противоопухолевое действие Пермиксона:
- противоопухолевое влияние на ткань простаты;
 - противовоспалительный эффект путем ингибции фосфолипазы A2 и образования дериватов арахидоновой кислоты.

Согласно современным представлениям, метаболизм тестостерона

реализуется четырьмя основными путями при участии трех ключевых ферментов: 5- α -редуктазы, ароматазы и 17- β -гидроксистероид-дегидрогеназы (рисунок 1).

Основная роль 5- α -редуктазы, представленной двумя изомерами (5- α -P1 и 5- α -P2), состоит в превращении тестостерона в дегидротестостерон. При этом в строме предстательной железы выявляются оба типа 5- α -редуктазы, в то время как в эпителии – только 5- α -редуктаза 1-го типа.

Первоначально полагали, что Пермиксон является неконкурентным ингибитором фермента 5- α -редуктазы, преимущественно первого типа. Однако более поздние сравнительные эксперименты с использованием культуры эпителиальных и стромальных клеток ДГПЖ и рака предстательной железы позволили установить, что Пермиксон в низких концентрациях оказывает ингибирующее действие как на 1-й, так и на 2-й типы изоэнзимов. При этом он выступает как неконкурентный ингибитор 5 α -редуктазы-1 и неконкурирующий ингибитор 5 α -редуктазы-2. Финастерид же демонстрирует конкурентную ингибицию преимущественно 5 α -редуктазы-2 при минимальном влиянии на 5 α -редуктазу-1.

В отличие от финастерида, конкурентно связывающегося с рецептором, Пермиксон, являясь липидостероловым экстрактом, изменяет липидный состав ядерных мембран клеток железы, на которых локализуется 5 α -редуктаза, и тем самым

изменяет ее активность. При этом низкие концентрации Пермиксона влияют на оба изоэнзима в одинаковой степени.

Одновременно Wayne C.W. et al. (1997) было установлено, что на

Предметом ряда исследований стало изучение влияния Пермиксона на объем остаточной мочи. При этом на фоне применения препарата его уменьшение относительно первоначальных значений составило 15-50% и было статистически значимым по сравнению с группой плацебо, где наблюдалось не только снижение, но и увеличение этого показателя.

фоне ингибции 5 α -редуктазы-1 и 5 α -редуктазы-2 и уменьшения образования ДГТ, Пермиксон не меняет уровень простатспецифического антигена крови.

Помимо описанного выше, существует и дополнительный путь окисления тестостерона при помощи фермента 17 β -гидроксистероид-дегидрогеназы (17 β -ГДГ). Данный фермент проявляет как оксидазную, так и редуктазную активность, превращая тестостерон в андростендион, а в присутствии 5 α -редуктазы – в андростандион. Пермиксон, помимо ингибции 5 α -редуктазы, оказывает подавляющее действие на 17 β -ГДГ, тем самым препятствуя превращению тестостерона в андростендион и андростандион.

Рядом экспериментов была подтверждена антиандрогенная актив-

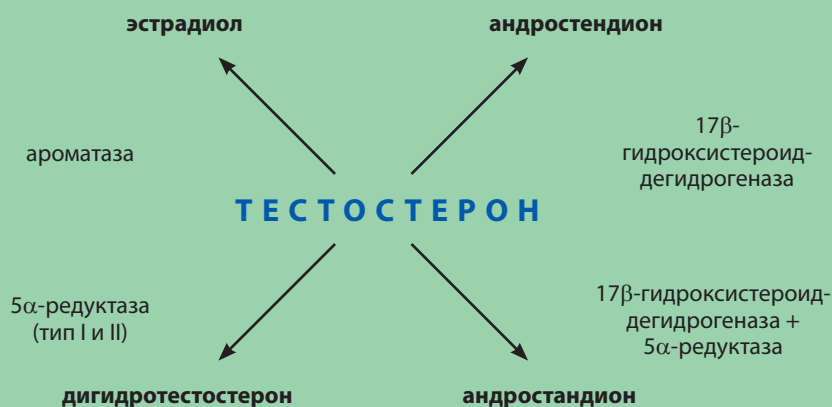


Рисунок 1. Схема метаболизма тестостерона в организме

ность Пермиксона, включая замедление роста предстательной железы на лабораторной модели ДГПЖ у животных.

Эффект воздействия препарата на метаболизм тестостерона был подтвержден Di Silverio F. et al. (1996) у пациентов с ДГПЖ, которые в течение 3 месяцев принимали пермиксон по 320 мг/сут. Отмечено достоверное уменьшение концентраций ДГТ и эпителиального фактора роста (EGF) в простатической ткани, аналогичное таковому при применении финастерида, по сравнению с контрольной группой, не получавшей лечения. Характерно, что в периуретральной зоне, где собственно и начинается образование ДГПЖ, это снижение было наиболее выраженным и достигало 50% по сравнению с контрольной группой.

Антиандрогенное действие Пермиксона, проявляющееся влиянием на гормональные рецепторы, было продемонстрировано также серией исследований *in vitro*. Carilla E. et al. (1984) сообщили о том, что препарат ингибирует связывание ДГТ с андрогенными рецепторами. Этот эффект был подтвержден Sultan C. et al. (1984) на культуре клеток фибробластов крайней плоти и Ravenna L. et al. (1996) в эксперименте на культурах клеток предстательной железы.

В плацебо-контролируемом исследовании *ex vivo* Di Silverio F. et al. (1992) доказали ингибирующее влияние Пермиксона на процесс транслокации как андрогенных, так и эстрогенных рецепторов у пациентов с ДГПЖ, и тем самым указали на наличие у препарата антиэстрогенной активности. В эксперименте на животных также был показан эффект блокирования связи пролактина со специфическими рецепторами под

действием Пермиксона. Это представляется важным, поскольку пролактин совместно с андрогенами способствует стимуляции клеточного роста и пролиферации простатического эпителия (Yamanaka H. et al., 1975; Romero L. et al 1993).

Убедительное подтверждение антипролиферативного действия пермиксона нашли Raubert-Braquet M. et al. (1997), которые продемонстрировали *in vitro* подавление пролиферации эпителиальных клеток, индуцируемой основным фактором роста фибробластов (b-FGF) и эпителиальным фактором роста (EGF). Кроме того препарат значительно снижает интрапростатическую концентрацию EGF у пациентов с ДГПЖ.

Прогресс в изучении патогенеза ДГПЖ и тонких механизмов действия экстракта *Serenoa repens*, привели исследователей к предположению о том, что уменьшение объема предстательной железы на фоне лечения Пермиксоном связано с активацией процесса программируемой клеточной смерти (апоптоз). Это суждение нашло подтверждение в ходе морфологического исследования, опубликованного Vacherot F., Azzouz M., Gil-Diez-de-Medina S. et al. (1999). Авторы исследовали ткань предстательной железы 10 здоровых мужчин, 10 больных ДГПЖ, не получавших какого-либо лечения, и 10 больных ДГПЖ, принимавших Пермиксон (320 мг/сут) в течение 2-3 месяцев. Если в нормальной предстательной железе процессы пролиферации ткани и апоптоза находились в положении равновесия (низкие индексы пролиферации и апоптоза), то при ДГПЖ баланс оказался сдвинутым в сторону пролиферации. При этом индекс пролиферации был достоверно ($p < 0,0001$)

выше индекса апоптоза как в эпителии, так и в строме. У пациентов, принимавших Пермиксон, величина индекса апоптоза статистически достоверно превышала индекс пролиферации в эпителии ($p < 0,0001$) и в строме ($p < 0,01$).

Противовоспалительное действие Пермиксона обусловлено его способностью ингибировать фосфолипазу A2, активно участвующую в преобразовании фосфолипидов в арахидоновую кислоту. Имеются данные о подавляющем действии препарата на другие ферменты арахидонового каскада – циклооксигеназу и липоксигеназу, ответственные за образование простагландинов и лейкотриенов. Кроме этого Пермиксон обладает выраженным противотечным действием, влияя на сосудистую фазу воспаления, проницаемость капилляров и сосудистый стаз.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРМИКСОНА ПРИ ДГПЖ

Свыше 1000 пациентов участвовало в двух широкомасштабных мультицентровых несравнительных исследованиях Пермиксона. Первое (Foroutan F., 1997) проводилось в 62 урологических центрах Австрии, в нем исследовалась клиническая эффективность препарата (320 мг/сут) в течение 3 месяцев у 592 пациентов с ДГПЖ. В результате лечения отмечено статистически значимое уменьшение симптомов заболевания и снижение показателя IPSS с 17 до 10 баллов, а также достоверная положительная динамика объективных параметров: Qmax, количества остаточной мочи и объема предстательной железы, хотя последнее и было незначительным (-1,84 мл).

Другое исследование (Authie D., Cauquil J, 1987) включало 500 пациентов с ДГПЖ (средний возраст 68,2 года). У большинства из них имели место симптомы расстройства мочеиспускания: ноктурия – у 97%, дневная поллакиурия – у 67%, дизурия – у 92% и императивные позывы – у 70% больных. Все пациенты получали Пермиксон (320 мг/сут) в течение 3 месяцев. Авторами зарегистрирован выражен-

Противовоспалительное действие Пермиксона обусловлено его способностью ингибировать фосфолипазу A2, активно участвующую в преобразовании фосфолипидов в арахидоновую кислоту. Имеются данные о подавляющем действии препарата на другие ферменты арахидонового каскада – циклооксигеназу и липоксигеназу, ответственные за образование простагландинов и лейкотриенов. Кроме этого Пермиксон обладает выраженным противотечным действием, влияя на сосудистую фазу воспаления, проницаемость капилляров и сосудистый стаз.





**Быстрое
уменьшение
симптомов отека
и воспаления**

ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ ГИПЕРПЛАЗИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Жизнь продолжается...



**Торможение
роста
предстательной
железы**

**Сохранение
сексуальной
жизни
пациента**



**Длительный
терапевтический
эффект**

**Прекрасная
переносимость**

Пермиксон®

Ингибитор 5 α -редуктазы I и II типов/ингибитор фосфолипазы A2

Препарат первого выбора
в лечении доброкачественной
гиперплазии предстательной железы

**Пермиксон 320 мг/сутки - реальное и быстрое
улучшение качества жизни пациентов**

Форма выпуска:
табл. 80 мг,
по 60 шт. в упаковке
капс. 160 мг,
по 30 шт. в упаковке

ЗАО "А/О Пьер Фабр"
119048, Москва, ул. Усачева, д. 33, стр. 1.
Тел.:(495) 745 26 50 Факс:(495) 745 26 54



Пьер Фабр
Медикамент

Таблица 1. Показатели больных ДГПЖ, принимавших Пермиксон, в динамике лечения

Показатель	Значение				
	Исходное	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Через 24 месяца	Достоверность различий (p)
IPSS, баллы	12,9	8,7	8,0	7,9	<0,001
Максимальная скорость мочеиспускания (Q_{max} , мл/с)	10,7	14,3	12,7	12,9	<0,001
Средняя скорость мочеиспускания (Q_{ave} , мл/с)	5,5	6,8	6,5	6,8	<0,001
Объем предстательной железы (cm_3)	42,3	35,1	34,2	35,4	<0,001
Показатель качества жизни (QoL, баллы)	3,1	2,3	2,1	2,0	<0,001
Уровень ПСА крови (нг/мл)	2,47	2,56	2,65	2,64	>0,1

ный симптоматический эффект препарата. Так к концу лечения средняя частота позывов в ночное время снизилась с 4,0 до 1,8, причем улучшение по данному показателю было отмечено у 82%, а полное исчезновение симптома – у 45% больных. Частота дневных мочеиспусканий сократилась с 6,3 до 4,6 у 2/3 мужчин, а уменьшение дизурии и императивности позывов достигнуто у 75 и 85% пациентов соответственно.

Нами проведено многоцентровое исследование клинической эффективности применения Пермиксона по результатам лечения 155 больных ДГПЖ, которые получали препарат по 160 мг дважды в день в течение 24 месяцев. Критериями включения явились: возраст 50 и более лет; длительность симптомов нижних мочевых путей более 6 месяцев; балл IPSS более 6; максимальная скорость мочеиспускания (Q_{max}) от 5 до 15 мл/с; объем мочеиспускания > 150 мл; объем простаты более 25 cm^3 ; уровень простатспецифического антигена крови (ПСА) менее 4 нг/мл.

В процессе наблюдения за больными, принимавшими препарат, было отмечено улучшение симптоматики и объективных параметров (таблица 1). Выявлено увеличение средней и максимальной скорости мочеиспускания, уменьшение объема предстательной железы. В то же время уровень ПСА крови практически не изменился.

В процессе лечения не было отмечено влияния приема препарата на сексуальную функцию. Нежелатель-

ных эффектов было не более 5,8%. Не выявлено специфических для препарата реакций и осложнений.

Таким образом, длительная терапия Пермиксоном – эффективный и безопасный метод лечения пациентов с умеренными симптомами нижних мочевых путей, обусловленными ДГПЖ. За 2 года лечения зарегистрировано уменьшение симптомов на 38,8%, уменьшение объема простаты на 19,5%, увеличение Q_{max} на 20,6%.

Особый интерес представляют работы, в которых сравнивается эффективность и безопасность Пермиксона с плацебо и другими лекарственными средствами. К настоящему моменту опубликованы результаты 7 плацебо-контролируемых исследований, в которых приняло участие в общей сложности 559 человек. В 3-х наиболее значимых из них, где пациенты, принимавшие Пермиксон (320 мг/сут) и плацебо, были разделены на две практически равные группы, участвовало 410 больных ДГПЖ. В этих исследованиях продолжительностью от 1-го до 3-х месяцев была достоверно продемонстрирована клиническая эффективность препарата по сравнению с плацебо. При этом частота ночных мочеиспусканий уменьшилась на 33-46%, дневная поллакиурия – на 11-20%, а Q_{max} увеличилась на 29-50%, что было существенно выше, чем в группе плацебо, где аналогичные показатели составили 15-18%, 1-3% и 5-9% соответственно. В трех других опубликованных исследова-

ниях продолжительностью 1-2 месяца с участием 79 больных, на фоне приема Пермиксона® было отмечено уменьшение noctурии на 50-74%, снижение частоты дневных мочеиспусканий на 29-43% и рост Q_{max} на 26-43%, тогда как в группе плацебо эти же показатели были равны 13-39%, 8-29% и 2-19%. Лишь в одном из 7 опубликованных исследований авторы не выявили существенных различий между изучаемыми признаками.

В ряде наблюдений Пермиксон выступил в качестве эффективного средства устранения дизурии. Исследование Descotes J.L. et al. (1995), проведенное с участием 176 больных ДГПЖ, показало, что в течение 1 месяца дизурия уменьшилась у 31% из получавших Пермиксон (320 мг/сут) по сравнению с 16% в группе плацебо ($p < 0,05$). Подобные же результаты были получены в другом широкомасштабном исследовании, охватившем 146 пациентов (Cukier J. et al, 1985).

Предметом ряда исследований стало изучение влияния Пермиксона на объем остаточной мочи. При этом на фоне применения препарата его уменьшение относительно первоначальных значений составило 15-50%, и было статистически значимым по сравнению с группой плацебо, где наблюдалось не только снижение, но и увеличение этого показателя.

Несомненный интерес представляют результаты самооценки больными эффективности применения Пермиксона в сравнении с плацебо. Согласно мнению пациентов, у 88% из них на фоне применения препарата наблюдалось улучшение симптоматики, тогда как лишь 12% отмечали отсутствие эффекта или ухудшение состояния. В группе плацебо эти значения составили 68% и 32% соответственно ($p < 0,001$). Подобные статистически значимые результаты были получены и при оценке состояния больных лечащими врачами. До 90% пациентов, получавших Пермиксон, были расценены ими, как имеющие улучшение или значительное улучшение, по сравнению с 36% в группе плацебо ($p < 0,001$).

Таким образом, большинство проведенных плацебо-контролируемых исследований Пермиксона досто-

верно продемонстрировали клиническую эффективность лечения, которая проявляется выраженным уменьшением симптомов заболевания и улучшением уродинамических показателей.

Как показывают наши последние наблюдения, согласующиеся с мнением большинства специалистов и литературными данными, эффективность Пермиксона, как и всякого ингибитора 5 α -редуктазы, возрастает с продолжительностью лечения, которое, по нашему убеждению, должно быть рассчитано на многие месяцы (не менее 4-6 мес), а то и годы. С одной стороны, это необходимо учитывать специалистам, планирующим лечение Пермиксоном, а с другой – на это надо ориентировать и пациентов при обсуждении с ними программы медикаментозной терапии ДГПЖ.

Описание клинических результатов применения Пермиксона было бы неполным без рассмотрения материалов его исследования в сравнении с другими лекарственными препаратами. Опубликованы данные, касающиеся финастериды, α 1-адреноблокаторов, экстракта *Rugeum Africanum*.

В международное мультицентровое исследование Carraro J. C. et al. (1996) в течение 6 месяцев двойным слепым методом сравнивалась эффективность и безопасность Пермиксона и финастериды. Для участия в исследовании было рандомизировано 1098 пациентов с ДГПЖ, отобранных в 87 урологических центрах 9 европейских стран. Анализ клинических результатов проведен у 1069 пациентов, из которых 536 получали Пермиксон (320 мг/сут) и 533 – финастерид (5 мг/сут). Основными критериями сравнения были: динамика симптомов по шкале IPSS, изменение максимальной скорости потока мочи (Q_{max}), а также показателей качества жизни и сексуальной функции. Через 6 месяцев лечения отмечено уменьшение симптомов по шкале IPSS с $15,7 \pm 5,7$ до $9,5 \pm 5,5$ баллов (-39%) в группе финастериды и с $15,7 \pm 5,9$ до $9,9 \pm 5,4$ балла (-37%) среди пациентов, получавших Пермиксон ($p < 0,001$). Кроме того, более 50% больных в каждой из групп к моменту окончания лечения отметили улучшение качества

жизни (QoL), динамика показателя которого составила – 38% среди принимавших Пермиксон и – 41% у получавших финастерид. Различия итоговых значений IPSS и QoL в обеих группах при сравнении их между собой оказались статистически недостоверными. Половая функция по результатам анкетирования не претерпела существенных изменений на фоне терапии Пермиксоном, а у пациентов, лечившихся финастеридом, было некоторое ее ухудшение. В обеих группах отмечено улучшение уродинамических показателей. При этом максимальная скорость потока мочи увеличилась с $10,6 \pm 2,8$ до $13,3 \pm 6,7$ мл/с (+25%) через 6 месяцев лечения Пермиксоном и с $10,8 \pm 3,1$ до $14,0 \pm 7,4$ мл/с (+30%) в группе финастериды ($p < 0,001$).

В результате применения как Пермиксона, так и финастериды произошло незначительное, но статистически достоверное ($p < 0,001$) уменьшение объема предстательной железы. В первом случае оно составило 6%, а во втором – 18%. Одновременно было отмечено значительное (на 41%) снижение уровня ПСА в группе финастериды ($p < 0,001$), тогда как у принимавших Пермиксон этот показатель существенно не изменился (+3%). Таким образом, сравнительное исследование эффективности финастериды и Пермиксона показало, что Пермиксон и финастерид в равной мере влияют на симптомы ДГПЖ; при приеме финастериды наблюдается более выраженное уменьшение предстательной железы, чем при приеме Пермиксона. Выявленные различия не коррелируют с симптоматическим эффектом лечения; уровень ПСА плазмы значительно снижается при приеме финастериды и практически не изменяется при лечении Пермиксоном.

В рандомизированном двойном слепом исследовании сравнивалась эффективность Пермиксона в дозировке 320 мг/сут и антагониста α 1-адренорецепторов альфузозина (Grasso M. et al. 1995). В исследовании приняло участие 63 больных ДГПЖ, 31 из которых в течение 3 недель получал пермиксон, а 32 – альфузозин по 2,5 мг 3 раза в день. Эффективность препаратов оценивалась с

использованием шкалы Боярского и критерия Q_{max} . В результате лечения уменьшение симптомов составило 27% в первой группе и 39% во второй ($p < 0,01$). Увеличение Q_{max} также было, в целом, достоверным, но более выраженным во второй группе (+51%) по сравнению с первой (+27%), хотя различия между ними и не были статистически столь значимыми.

В ходе исследования, описанного Patel J.C. (1982), сравнивались результаты лечения двух групп пациентов, первая из которых (55 человек), получала Пермиксон, а вторая (54 пациента) – экстракт *Rugeum Africanum* в течение 30 дней. Результаты исследования показали, что Пермиксон достоверно ($p < 0,01$) превосходил экстракт камерунской сливы по воздействию на среднюю скорость потока мочи и примерно одинаково влиял на частоту ночной поллакиурии и изменение объема остаточной мочи.

РЕЗУЛЬТАТЫ МЕТА-АНАЛИЗА ИССЛЕДОВАНИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕРМИКСОНА ПРИ ДГПЖ

Принципиальные выводы о клинической эффективности Пермиксона были сделаны по итогам мета-анализа, представленного Boyle P. и соавт. на конгрессах Американской (1998) и Европейской (1999) урологических ассоциаций. В работе были обобщены материалы 12 основных плацебо-контролируемых сравнительных исследований Пермиксона, включавших в общей сложности результаты лечения 2794 больных ДГПЖ. С высокой степенью статистической достоверности авторам удалось продемонстрировать, что лечение Пермиксоном приводит к увеличению Q_{max} дополнительно на 1,87 (s.e. 0,55) мл/сек по сравнению с плацебо ($p < 0,001$); терапия Пермиксоном уменьшает частоту ночных мочеиспусканий на 0,55 эпизодов (s.e. 0,10) по сравнению с плацебо ($p < 0,001$, рисунок 2).

В другом мета-анализе (Wilt TJ et al., 1998), который включал 18 плацебо-контролируемых сравнительных исследований *Serenoa repens*, было установлено, что экстракты *Serenoa*



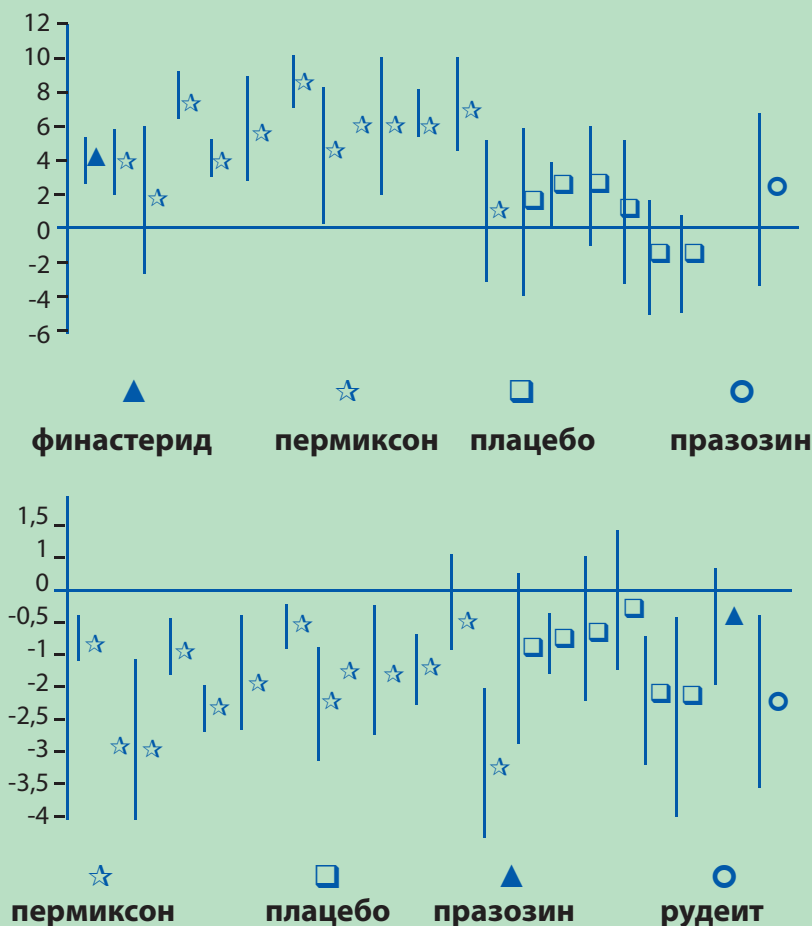


Рисунок 2. Изменение пиковой скорости потока мочи в сравнении с исходной (вверху) и изменение среднего числа эпизодов noctурии по результатам мета-анализа P. Boyle (1999)

герепс превосходят плацебо по влиянию на симптомы IPSS (снижение на 1,41 балла), показатель Q_{max} (увеличение на 1,93 мл/сек), уменьшение частоты ночной поллакиурии (снижение на 0,76 эпизода).

УРОДИНАМИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПЕРМИКСОНА ПРИ ДГПЖ

С целью объективной оценки изменений уродинамических параме-

тров у больных ДГПЖ под влиянием препарата Пермиксон 70 пациентам было проведено комплексное уродинамическое обследование до лечения и через 6 месяцев после начала приема препарата (таблица 2).

По данным уродинамического обследования из 70 пациентов Отсутствие динамики симптомов и инфравезикальной обструкции наблюдалось у 18 больных (25,7 %);

симптоматическое улучшение без динамики инфравезикальной обструкции – у 33 (47,1 %); улучшение уродинамических и симптоматических признаков ДГПЖ – у 19 (27,1 %).

В целом рамках этого исследования было установлено, что применение препарата Пермиксон обеспечило улучшение функционального состояния детрузора (улучшение сократительной способности); наблюдалась положительная динамика в отношении гиперактивности детрузора (уродинамически снижение с 49% до 29%), снижение выраженности инфравезикальной обструкции более чем у четверти пациентов.

Для оценки морфологических изменений в ткани простаты под влиянием Пермиксона, исследовали биоптаты предстательной железы до лечения и через 6 месяцев после регулярного приема препарата. Установлено, что в процессе лечения изменяется состояние пролиферативных центров (изменение стадии с 2-3 до 4-5), меняется стромально-паренхиматозное отношение в сторону уменьшения количества паренхимы (с 0,8 до 2,69). Кроме того, отмечен противовоспалительный эффект – в 52 % случаев установлено уменьшение воспалительной инфильтрации в ткани предстательной железы.

ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРМИКСОНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПРОСТАТИТЕ

Поскольку Пермиксон обладает ингибирующим эффектом на фосфолипазу A2 и снижает синтез простагландинов и лейкотриенов, являющихся медиаторами воспаления, он может применяться для лечения воспалительных процессов в предстательной железе.

Djavan B., Reissigl A. et al. (2005) опубликовали результаты мультицентрового исследования, в которое вошли 52 больных хроническим абактериальным простатитом (тип III-а по классификации NIH, 1995). 27 из них получали Пермиксон в течение 6 недель, а 25 вошли в группу сравнения.

При оценке результатов было установлено снижение выражен-

Таблица 2. Уродинамические параметры у больных ДГПЖ до и после лечения Пермиксоном

	До лечения	Через 6 мес.	Изменение
Детрузорное давление при Q _{max} , см водн. ст.	55,6	46,6	- 16,3%
Максимальная емкость мочевого пузыря, мл	195,0	375,5	+ 92,6%
Сократительная способность детрузора	слабая (+/-)	нормальная (+/-)	
Степень обструкции (по Шефферу)	III – IV	II – III	

ности симптомов по шкале NIH-CPSI на 30%; улучшение состояния у 75 % больных, получавших Пермиксон и только у 20% в контрольной группе. Через 12 недель после лечения различий между группами не было.

В России проведено мультицентровое открытое исследование эффективности и безопасности Пермиксона у пациентов с хроническим неинфекционным простатитом. В исследование были включены 120 больных, в течение 6 месяцев получавших по 320 мг Пермиксона ежедневно. Срок наблюдения составил 12 месяцев. Возраст мужчин был от 18 до 50 лет, длительность заболевания ХП – не менее 6 месяцев. Выраженность симптомов до начала лечения по шкале NIH-CPSI (боль/дискомфорт) в пункте 3 – не менее 3 баллов, в пункте 4 – не менее 4 баллов; рост микрофлоры в посевах секрета простаты < 104 КОЕ/мл.

Установлено, что в результате лечения значительно улучшилась симптоматика, уменьшилась выраженность воспалительного процесса в простате (таблица 3).

Оценка выраженности симптомов в разных вариантах показала, что в результате применения Пермиксона снижается выраженность и частота симптомов нижних мочевых путей, улучшается качество жизни больных. Уменьшение

Таблица 3. Результаты оценки эффективности Пермиксона при хроническом простатите

Показатель	Значение		
	До лечения	После лечения	Изменение, %
Количество баллов по шкале NIH-CPSI	19,1	13,9	-27,3
Количество баллов по шкале частоты симптомов	18,0	13,2	-26,7
Количество баллов по линейной шкале симптомов	37,2	25,9	-30,4
Количество баллов по шкале IPSS	11,3	7,7	-31,9
Количество лейкоцитов в секрете простаты	23,2	9,8	-57,8
Количество баллов по шкале Sex-4	8,03	6,96	-13,3
Количество баллов по шкале QoL	4,53	3,63	-19,9

числа лейкоцитов в секрете простаты свидетельствует о четком противовоспалительном эффекте препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сегодня имеется достаточно убедительных результатов, полученных в соответствии с требованиями доказательной медицины, о том, что препарат Пермиксон является клинически эффективным в лечении больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы и хроническим простатитом. Хорошо изученный состав, известный механизм действия и влияние на ключевые звенья патогенеза заболевания обуславливают положи-

тельное влияние на инфравезикальную обструкцию, симптомы нижних мочевых путей, воспалительный процесс. Побочные нежелательные эффекты незначительны, практически не ограничивают применение препарата. Все эти факты получены при проведении многоцентровых исследований, в том числе рандомизированных слепых и плацебо-контролируемых исследований. Они же нашли подтверждения в мета-анализах литературы, для которых отобраны сведения о нескольких тысячах наблюдений. Таким образом, имеются все основания для широкого применения препарата Пермиксон при заболевании предстательной железы. 

Список литературы:

- Bayne C.W., Grant E.S., Chapman K., Habib F.K. Characterisation of new coculture model for BPH which expresses 5 α -reductase type 1 and 2: the effects of Permixon on DTH formation // J. Urol. – 1997. – Vol. 157 (suppl. 4). – P. 194.
- Di Silverio F., Scarr A., D'Eramo G. et al. Response of tissue androgen and epidermal growth factor concentrations to the long-term administration of Serenoa repens (Permixon), finasteride and flutamide to BPH patients // Eur. Urol. – 1997. – Vol. 30 (suppl. 2). – P. 96.
- Carilla E., Briley M., Fauran F. et al. Binding of Permixon, a new treatment for prostatic benign hyperplasia, to the cytosolic androgen receptor in the rat prostate // J. Steroid Biochemistry. – 1984. – Vol. 20 (1). – P. 521-523.
- Sultan C., Terraza A., Devillier C. et al. Inhibition of androgen metabolism and binding by a liposterolic extract of 'Serenoa repens B' in human foreskin fibroblasts // J. Steroid Biochem. – 1984. – Vol. 20. – P. 515-519.
- Ravenna L., Di Silverio F., Russo M. et al. Effects of the liposterolic extract of Serenoa repens (Permixon) on human prostatic cell lines // Prostate. – 1996. – Vol. 29. – P. 219-230.
- Di Silverio F., D'Eramo G., Lubrano C. et al. Evidence that Serenoa repens extract displays an antiestrogenic activity in prostate tissue of benign prostatic hypertrophy // Eur. Urol. – 1992. – Vol. 21. – P. 309-314.
- Yamanaka H., Kirdani R.Y., Saroff J. et al. Effects of testosterone and prolactin on rat prostatic weight, 5 α -reductase, and arginase // Am. J. Physiol. – 1975. – Vol. 229 (4). – P. 1102-1109.
- Romero L., Munoz C., Lopez A., Vilches J. Effects of prolactin on explant cultures of rat ventral prostate: morphological and immunohistochemical study // Prostate. – 1993. – Vol. 22 (1). – P. 1-10.
- Paubert-Braquet M., Raynaud J. P., Braquet P. G. Permixon [lipid sterolic extract of Serenoa repens (LSESr)] and some of its components inhibit b-FGF and EGF-induced proliferation of human prostate organotypic cell line // J. Urol. – 1997. – Vol. 157 (suppl 4). – P. 138.
- Vacherot F., Azzouz M., Gil-Diez-de-Medina S. et al. Effect of Permixon on apoptosis and proliferation in the prostate of patients with BPH // J. Urol. – 1999. – Vol. 161 (4). – P. 362.
- Foroutan F. Wirksamkeit und Vergleichbarkeit von Permixon bei einem grosseren Patientenkollektiv (592 Patienten) unter Praxisbedingungen // J. fur Urologie und Urognakologie. – 1997. – Vol. 2. – P. 17-21.
- Authie D., Cauquil J. Appreciation de l'efficacite de Permixon en pratique quotidienne. Etude multicentrique // Comptes Rendus de Therapeutique et de Pharmacologie Clinique. – 1987. – Vol. 56 (5). – P. 4-13.
- Descotes J.L., Rambeaud J.J., Deschaseaux P., Faure G. Placebo controlled evaluation of the efficacy and tolerability of Permixon in benign prostatic hyperplasia after exclusion of placebo responders // Clin. Drug Invest. – 1995. – Vol. 9 (5). – P. 291-297.
- Cukier J., Ducassou J., Le Guillou M. et al. Permixon versus placebo. Resultats d'une etude mul-ticentrique // Comptes Rendus de Therapeutique et de Pharmacologie Clinique. – 1985. – Vol. 4 (25). – P. 15-21.
- Carraro J.C., Raynaud J.P., Koch G., et al. Comparison of phytoterapy (Permixon) with finas-teride in the treatment of benign prostate hyperplasia: a randomized international study of 1098 patients // Prostate. – 1996. – Vol. 29 (4). – P. 231-240.
- Grasso M., Montesano A., Buonaguidi A. et al. Comparative effects of ainosizon versus Serenoa repens in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia // Archivos Espanoles de Urologia. – 1995. – Vol. 48 (1). – P. 97-103.
- Patel J.C. Double blind comparison of Permixon and Pygeum africanum in the treatment of benign prostatic hypertrophy // Pierre Fabre Medicament report № P0048-CP-C7 (2), Part 1,11 & III, 1982.
- Boyle P. Clinical significance of meta-analysis of clinical trials of BPH. In: Good Clinical Research in BPH. Satellite Symposium SYS, XIV Congress of the EAU, Stockholm, 1999.
- Wilt T.J., Ishani A., Stark G. et al. Saw palmetto extracts for treatment of benign prostatic hyperplasia: a systematic review // JAMA. – 1998. – Vol. 11; 280 (18). – P. 1604-1609.
- Djavan B., Fong Y.K., Chaudry A., Reissigl A. et al. // Progression delay in men with mild symptoms of bladder outlet obstruction: a comparative study of phytotherapy and watchful waiting // World J. Urol. – 2005. – Vol. 23 (4). – P. 253-256.