

Новые возможности консервативной терапии больных доброкачественной гиперплазией простаты

Е.В. КУЛЬЧАВЕНЯ,
Е.В. БРИЖАТЮК,
А.А. БРЕУСОВ,

Новосибирский
НИИ туберкулеза
Росмедтехнологий,

Медицинский центр
«БИОВЭР», Новосибирск

В Российской Федерации в 2000 г. было зарегистрировано 317,9 заболеваний предстательной железы на 100 тыс.

мужского населения, подавляющая часть пришла на доброкачественную гиперплазию предстательной железы (ДГПЖ). По данным Н.А. Лопаткина (1), наблюдается постепенное нарастание частоты ДГПЖ с 11,3% в возрасте 40-49 лет до 81,4% в возрасте 80 лет. До 30% мужчин 40-летнего возраста, доживающих до 80 лет, переносят оперативное лечение по поводу ДГПЖ.

Симптомы нижних мочевых путей при ДГПЖ обусловлены не только эктофитным ростом аденоматозных узлов и созданием механического препятствия току мочи, но и так называемым «старением» мочевого пузыря. Параллельно процессу гиперплазии ткани простаты развивается расстройство кровообращения в шейке мочевого пузыря. Возникающее состояние гипоксии приводит к снижению уровня тканевого метаболизма, которое, в свою очередь, ведет к уменьшению сократительной способности детрузора (2, 3).

В настоящее время достоверно не известна причина развития доброкачественной гиперплазии предстательной железы и, следовательно, этиотропное лечение невозможно. В арсенале терапевтических препаратов остаются средства симптоматического действия – это альфа-адреноблокаторы (тамсулозин, альфузозин, доксазозин

и теразозин) и патогенетические препараты. К последним относятся ингибиторы 5- α -редуктазы, гомотопические и фитопрепараты. Эта группа лекарственных средств не только снимает симптомы обструкции нижних мочевых путей, обусловленные ДГПЖ, но и способствует регрессу патологических изменений простаты. Как правило, все эти препараты требуют длительного приема, некоторые из них, в частности ингибиторы 5- α -редуктазы, не лишены серьезных побочных эффектов.

Недавно на фармацевтическом рынке России появился новый препарат, созданный на основе растительных экстрактов – Индигал. Капсула Индигала содержит индол-3-карбинол (I3C) 90 мг и эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG) 15 мг, которые способны блокировать цитокин-зависимые пути стимуляции избыточной клеточной пролиферации. Основным индуктором цитокинового пути регуляции клеточного роста является фактор некроза опухоли TNF- α . Известно, что в больших концентрациях этот цитокин активирует проапоптотические рецептор-опосредованные сигнальные каскады, т.е. останавливает процессы клеточного деления и вызывает физиологическую гибель клеток. Однако в малых дозах он же действует как фактор выживания и пролиферации клеток. Ключевым эффектором этого сигнального пути является ядерный фактор транскрипции NF- κ B.

В многочисленную группу генов, экспрессия которых повышается в результате активации данного ка-

скада, входит ген, кодирующий циклооксигеназу-2 (COX-2) – фермент, участвующий в биосинтезе простагландинов (PG) PGE₂ и PGF_{2 α} – основных медиаторов воспаления. Этот фермент в нормальных (нетрансформированных) клетках почти никогда не обнаруживается. Однако, подобно другим продуктам экспрессии генов раннего ответа, быстро и транзиторно активируется в ответ на действие провоспалительных медиаторов и митогенных стимуляторов: цитокинов, эндотоксинов, факторов роста, канцерогенов, форболовых эфиров.

В экспериментальных и клинических исследованиях было установлено, что аномально высокий уровень COX-2 сопряжен с канцерогенными процессами в молочной железе, желудочно-кишечном тракте, урогенитальной системе, легких, коже. И, напротив, снижение рецидивов многих опухолей отмечалось при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов – ингибиторов COX-2 (4, 5).

На эпителиальных опухолевых клетках различного происхождения показано, что EGCG в физиологических концентрациях эффективно ингибирует экспрессию COX-2, стимулируемую действием митогенных форболовых эфиров. При этом наблюдалось также ингибирование активности вышестоящих в данном сигнальном каскаде митоген-активируемых протеинкиназ (6, 7).

Согласно современным представлениям, одним из пусковых механизмов апоптоза опухолевых клеток, вызываемого EGCG, является его прооксидантная актив-

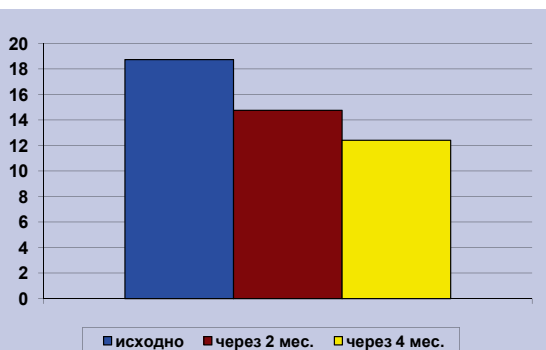


Рисунок 1. Динамика выраженности совокупных симптомов по шкале I-PSS

ность. В то же время с момента своего открытия и по настоящее время полифенолы зеленого чая и эпигаллокатехин-3-галлат, как самый активный из них, позиционировались, в первую очередь, как сильнейшие антиоксидантные соединения. Известно, что как антиоксидант EGCG в 100 раз более эффективен, чем витамин С, и в 25 раз более эффективен, чем витамин Е (α -токоферол). Антиоксидантная природа катехинов обусловлена самой их химической структурой, а именно обилием в их составе гидроксильных групп, превращающих данные соединения в молекулярные "ловушки" повреждающих клетки свободных радикалов.

Экспериментально установлено, что индол-3-карбинол индуцирует экспрессию рецепторов гамма-интерферона ($IFN\gamma$) и, таким образом, существенно повышает чувствительность клеток к противовирусному и

противоопухолевому действию эндогенного интерферона (8).

Снижение активности андрогеновых рецепторов и ростовых факторов, модификация маркеров воспаления и ингибирование сигнальных каскадов приводят к торможению клеточной пролиферации и индукции апоптоза и составляют биохимический базис для объяснения противоопухолевых свойств эпигаллокатехин-3-галлата, нетоксичного для организма, проявляющихся при раке предстательной железы (9).

Таким образом, Индигал способен оказывать патогенетическое действие на аденому простаты, восстанавливая нарушенные процессы апоптоза, предотвращая избыточную пролиферацию клеток, одновременно защищая здоровые клетки от оксидативного стресса и купируя воспаление, неизбежно сопутствующее в той или иной степени ДГПЖ, хотя бы в силу нарушения микроциркуляции.

Целью нашего исследования было оценить эффективность и безопасность Индигала у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Оценить влияние препарата на динамику симптомов нарушения функции мочевых путей (СНМП) и качество жизни у пациентов с ДГПЖ.

2. Оценить влияние Индигала на основные уродинамические по-

казатели: максимальную скорость потока мочи (Q_{max}), среднюю скорость потока мочи (Q_{ave}), функциональную емкость мочевого пузыря (V_{comp}), объем остаточной мочи (V_{res}).

3. Оценить безопасность Индигала на основании анализа частоты нежелательных явлений, побочных эффектов, величин колебаний АД и ЧСС, динамики основных биохимических параметров сыворотки крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование был включен 31 пациент с ДГПЖ, сопровождающейся симптомами нижних мочевых путей. Все они ежедневно в течение 4 месяцев принимали Индигал по 2 капсулы по 400 мг дважды в день (всего 1600 мг), запивая стаканом воды.

Пациентам проводилось следующее обследование: сбор анамнеза, клинический осмотр, включая пальцевое ректальное исследование предстательной железы, оценка симптомов заболевания в баллах по шкале I-PSS; оценка по шкале качества жизни (QoL); урофлоуметрия; трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы с определением ее объема и количества остаточной мочи. Также выполнялись общий и биохимический анализы крови (креатинин, билирубин, холестерин, АСТ, АЛТ, ГГТ, глюкоза); определение уровня простатспецифического антигена (ПСА) в сыворотке крови.

Основными критериями эффективности лечения были урофлоуметрические параметры, результаты трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) и данные международного опросника I-PSS.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование был включен 31 пациент с доброкачественной гиперплазией предстательной железы в возрасте от 51 до 75 лет, в среднем – $60,9 \pm 6,1$. Исходно анализы мочи и крови были в пределах нормальных величин у всех больных, за исключением нескольких случаев незначительного повышения уровня холестерина. Артериальное давление или было нормальным самостоятельно, или, в случае со-

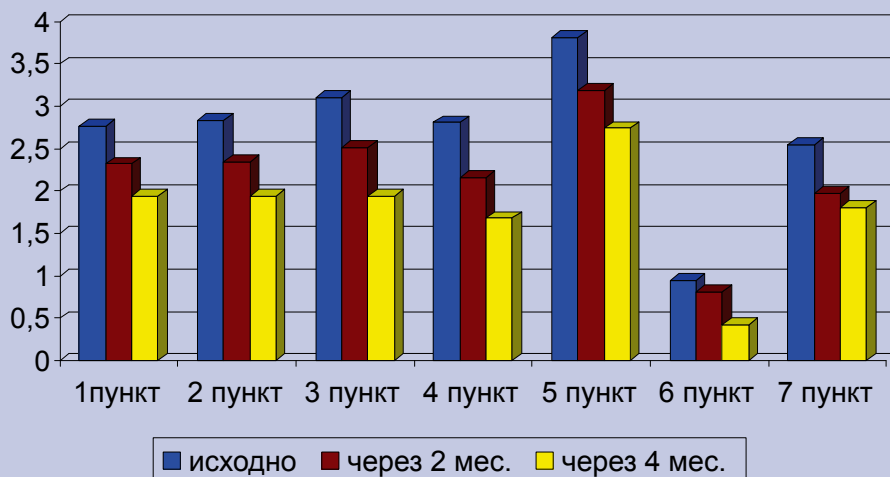


Рисунок 2. Динамика симптомов по шкале I-PSS

путствующей гипертонической болезни, адекватно корригировалось гипотензивными препаратами. Уровень ПСА колебался от 0,3 до 3,6 нг/мл, в среднем составляя $2,1 \pm 0,9$ нг/мл. Предстательная железа, по данным ТРУЗИ, была увеличена умеренно, максимально – $56,2 \text{ см}^3$, в среднем – $42,6 \pm 6,3 \text{ см}^3$. При этом объем остаточной мочи составлял в среднем $18,2 \pm 13,1$ мл. Ректально обнаруживалось увеличение предстательной железы, сглаженность бороздки, бугристость. Таким образом, ни пальпаторно, ни лабораторно признаков рака простаты выявлено не было.

Функциональная емкость мочевого пузыря исходно была в пределах нормальных величин ($291,3 \pm 64,2$ мл). Все больные отмечали нарушение мочеиспускания. Средняя скорость потока мочи Qave составляла в среднем $6,4 \pm 0,7$ мл/сек., а максимальная Qmax – $10,3 \pm 1,9$ мл/сек. Средний индекс баллов по шкале симптомов I-PSS равнялся $18,7 \pm 2,9$, а показатель качества жизни пациентов был снижен до $4,8 \pm 0,7$ баллов.

Как известно, шкала I-PSS подразумевает самооценку симптома от 0 при его отсутствии до 5 в крайней степени выраженности. Анализ анкет показал, что 1 пункт («В течение последнего месяца как часто у вас возникало ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря после мочеиспускания?») получил среднюю оценку $2,8 \pm 0,9$ баллов. Второй пункт («В течение последнего месяца как часто у вас была потребность помочиться ранее, чем через два часа после последнего мочеиспускания?») также был оценен в $2,8 \pm 0,9$ баллов. Ответ на вопрос «Как часто в течение последнего месяца мочеиспускание было с перерывами?» оценивался в среднем в $3,1 \pm 0,8$ балла; на вопрос «В течение последнего месяца как часто вы находили трудным временно воздержаться от мочеиспускания?» – $2,8 \pm 0,8$ баллов.

Пятый пункт, содержащий вопрос «В течение последнего месяца как часто вы ощущали слабый напор мочевой струи?» показал наиболее выраженное нарушение уроди-

намики – на $3,8 \pm 0,5$ баллов. Напротив, шестой пункт – «В течение последнего месяца как часто вам приходилось прилагать усилия, чтобы начать мочеиспускание?» – был оценен мягко, всего $0,9 \pm 0,9$ баллов. Седьмой пункт – «В течение последнего месяца как часто в среднем вам приходилось вставать, чтобы помочиться, начиная со времени, когда вы ложились спать, и кончая временем, когда вы вставали утром?» получил среднюю оценку $2,5 \pm 0,7$ баллов.

Таким образом, исходно все пациенты имели диагноз доброкачественная гиперплазия предстательной железы I степени, проявляющаяся симптомами обструкции, не имели противопоказаний к терапии, не имели показаний к хирургическому вмешательству и были включены в исследование.

Все пациенты получали монотерапию Индигалом ежедневно *per os* по 2 капсулы на прием дважды в день (всего 1600 мг), запивая стаканом воды.

Через 2 и 4 месяца пациенты были обследованы повторно. В динамике отмечалось прогредиентное ослабление симптоматики и улучшение качества жизни. Через 2 мес. количество баллов по шкале I-PSS в среднем уменьшилось на 21,2%, через 4 мес. – на 33,7%, что представлено на рисунке 1. Качество жизни улучшилось соответственно на 25,4% и 42,8%.

При детальном анализе установлено, что ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря после мочеиспускания (первый пункт) уменьшилось на 16,2% через 2 мес., и на 29,9% – через 4 мес.

Потребность помочиться ранее, чем через два часа после последнего мочеиспускания (второй пункт) уменьшилась через 2 мес. на 17,2%, а к окончанию курса терапии – на 31,7%. Функциональная емкость мочевого пузыря увеличилась с $291,3 \pm 64,18$ мл через 2 месяца до $311,4 \pm 48,22$ мл, а через 4 – до $340,2 \pm 52,21$ мл.

Мочеиспускание с перерывами (третий пункт) соответственно изменилось на 18,7% и 37,4%, а трудность временно воздержаться от мочеиспускания (четвертый

пункт) – на 23,1% и 40,2%.

Показатель «слабый напор мочевой струи» (пятый пункт) изменился через 2 и 4 месяца соответственно на 16,3% и 28,1%. Выраженность шестого пункта, отражающего усилия, чтобы начать мочеиспускание, уменьшилась соответственно на 13,8% и 55,3%. Ноктурия (седьмой пункт) уменьшилась на 22,7% и 29,0%. Наглядно полученные данные представлены на рисунке 2.

Что касается объективных показателей, таких, как скорость потока мочи и объем предстательной железы, то они отреагировали не столь демонстративно. Средняя скорость потока мочи через 2 месяца в среднем возросла на 11,2%, через 4 месяца – на 20,8%. Максимальная скорость потока мочи увеличилась соответственно на 12,4% и 21,3%, что показано на рисунке 3.

Объем предстательной железы изменился с $42,6 \pm 6,3 \text{ см}^3$ до $41,5 \pm 6,0 \text{ см}^3$ через 2 месяца приема Индигала и до $39,5 \pm 5,9 \text{ см}^3$ к окончанию четырехмесячного курса лечения, то есть на 7,0%.

Совокупная эффективность монотерапии Индигалом больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы представлена в таблице.

Таким образом, как следует из таблицы, четырехмесячный курс терапии Индигалом продемонстрировал отчетливую положительную тенденцию по всем изучаемым параметрам, хотя достоверно значимые изменения отмечены только по качеству жизни. Вероятно, более длительный курс лечения, а также сочетание с альфа-адреноблокаторами позволят достичь более существенных результатов.

Уровень ПСА исходно составил $2,1 \pm 0,9$ нг/мл, через 2 месяца несколько снизился – до $1,9 \pm 0,8$; к окончанию лечения равнялся $1,6 \pm 0,5$. Таким образом, за все время наблюдения ни у одного пациента и в когорте в среднем не было превышения сывороточного ПСА выше нормы.

Следует отметить хорошую переносимость Индигала – лишь в единичных случаях в первые дни приема возникали диспепсические

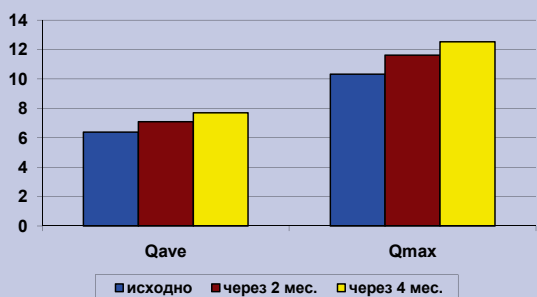


Рисунок 3. Динамика показателей урофлоуметрии

мужчин, принимавших Индигал.

Более выраженная динамика субъективных показателей объясняется энтузиазмом больных, которым было доходчиво объяснено, что они получают лечение одним из самых современных препаратов патогенетического действия, они были позитивно настроены на эффект терапии и получили его. Тем не менее, зафиксирована отчетливая положительная динамика и объективных показателей по данным ТРУЗИ и урофлоуметрии, и ее степень (около 20%) позво-

сочетания Индигала с альфа-адреноблокаторами, оптимально – с тамсулозином.

Закономерный вопрос возникает при сравнении динамики размеров простаты и урофлоуметрических показателей. На первый взгляд, отсутствие достоверного регресса гипертрофии предстательной железы вступает в противоречие с заметным улучшением качества мочеиспускания и снижением объема остаточной мочи. Мы полагаем, причина кроется в нормализации структуры ткани простаты, восстановлении ее функционального потенциала и функционального потенциала детрузора. Для подтверждения этой гипотезы необходимо дополнительное исследование с повторными биопсиями железы и мочевого пузыря с патоморфологической верификацией. Кроме того, динамика и симптомов, и размеров предстательной железы имеет временно зависимый характер, и у нас есть все основания полагать, что процесс продолжится при удлинении сроков терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, апробация нового патогенетического препарата для лечения больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы продемонстрировала его эффективность и безопасность. Четырехмесячный курс позволил на 20% улучшить параметры мочеиспускания. Вероятно, продолжение терапии более длительное время позволит устойчиво сохранить и даже улучшить достигнутые результаты; можно предположить повышение эффективности лечения в случае одновременного приема альфа-адреноблокаторов.

Таблица. Эффективность четырехмесячного курса монотерапии Индигалом больных ДГПЖ I степени (n = 31)

Признак	Исходное значение	Значение через 4 месяца	Динамика в %
Объем простаты	42,65 ± 6,28	39,5 5± 5,91	-7,3
Индекс симптомов	18,74 ± 2,91	12,42 ± 2,58	-33,7
1 пункт шкалы I-PSS	2,77 ± 0,92	1,94 ± 0,68	-29,9
2 пункт шкалы I-PSS	2,84 ± 0,93	1,94 ± 0,73	-31,7
3 пункт шкалы I-PSS	3,10 ± 0,79	1,94 ± 0,68	-37,4
4 пункт шкалы I-PSS	2,81 ± 0,83	1,68 ± 0,65	-40,2
5 пункт шкалы I-PSS	3,81 ± 0,48	2,74 ± 0,63	-28,1
6 пункт шкалы I-PSS	0,94 ± 0,96	0,42 ± 0,50	-55,3
7 пункт шкалы I-PSS	2,55 ± 0,72	1,81 ± 0,60	-29,0
Качество жизни	4,84 ± 0,69	2,77 ± 0,56	-42,8
Qave	6,38 ± 0,74	7,71 ± 0,83	+20,8
Qmax	10,32 ± 1,91	12,51 ± 2,07	+21,2
Функциональная емкость мочевого пузыря	291,26 ± 64,18	340,16 ± 52,21	+16,8
Количество остаточной мочи	18,16 ± 13,09	0,97 ± 3,75	-94,6

явления, которые купировались самостоятельно, не требовали снижения дозы, отмены препарата или назначения симптоматической терапии. На фоне приема Индигала не отмечено достоверных изменений гемограммы и биохимических показателей крови, артериального давления и пульса; ни в одном случае не зафиксировано отрицательное влияние на течение сопутствующих заболеваний. Также ни в коей мере не страдала половая функция

являет с уверенностью рекомендовать Индигал в качестве базового средства терапии больных доброкачественной гиперплазией I степени. Результаты исследования позволяют предполагать, что длительный курс (8-10 месяцев) окажет более выраженное действие, а также складывается впечатление, подкрепленное небольшим количеством собственных наблюдений, о существенном повышении эффективности лечения в случае

Литература

- Доброкачественная гиперплазия предстательной железы /под ред. Н.А. Лопаткина, М., 1999.
- Лоран О.Б., Вишневский Е.Л., Вишневский А.Е. Лечение расстройств мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией простаты альфа-адреноблокаторами. – М., 1998. – 124 с.
- Вишневский А.Е. Роль гипоксии детрузора в патогенезе расстройств мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы и обоснование методов их консервативного лечения: автореф. дис. к.м.н. – М., 1998. – 22 с.
- DuBois R.N., Smalley W.E. Cyclooxygenase NSAIDs and colorectal cancer. J. Gastroenterol., 1996, 31, 898-906.
- Ishikawa H. Chemoprevention of carcinogenesis in familial tumors. Int. J. Clin. Oncol., 2004, 9, 299-303.
- Hong J., Smith T.J., Ho C.T., August D.A., Yang C.S. Effects of purified green and black tea polyphenols on cyclooxygenase- and lipoxygenase-dependent metabolism of arachidonic acid in human colon mucosa and colon tumor tissues. Biochem. Pharmacol., 2001, 62(9), 1175-1183.
- Kundu J.K., Na H.K., Chun K.S., Kim Y.K., Lee S.J., Lee S.S., Lee O.S., Sim Y.C., Surh Y.J. Inhibition of phorbol ester-induced COX-2 expression by epigallocatechin gallate in mouse skin and cultured human mammary epithelial cells. J. Nutr., 2003, 133(11 Supl.1), 3805S-3810S.
- Chatterji U., Riby J.E. et al. Indole-3-carbinol stimulates transcription of the interferon gamma receptor 1 gene and augments interferon responsiveness in human breast cancer cell. Carcinogenesis, 2004, 25(7), 1119-1128.
- Saverio Bettuzzi, Chemoprevention of Human Prostate Cancer by Oral Administration of Green Tea Catechins in Volunteers with High-Grade Prostate Intraepithelial Neoplasia: A Preliminary Report from a One-Year Proof-of-Principle Study. Cancer Res 2006; 66(2), 1233-1240.