

## Пути оптимизации медикаментозного лечения больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы I—II стадии

*Павлов В.Н., Казихинуров А.А., Измайлов А.А., Боярко А.В., Папоян А.О., Абдрахимов Р.В.*

### Results of application of a combination of Doksazozina and Indigala in therapy of men with prostate adenoma I—II stages

*Pavlov V.N., Kazikhinurov A.A., Izmaylov A.A., Boyarko A.V., Papoyan A.O., Abdrakhimov R.V.*

*Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа*

© Павлов В.Н., Казихинуров А.А., Измайлов А.А. и др.

В работе предложен способ консервативной терапии мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) I—II стадии с использованием комбинации доксазозина и индигала, отличающегося антиоксидантными, антипролиферативными и противовоспалительными свойствами, что позволило улучшить уродинамические показатели и замедлить прогрессию ДГПЖ, сведя к минимуму нежелательные эффекты лечения.

**Ключевые слова:** индол-3-карбинол, эпигаллокатехин-3-галлат, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, нижние мочевыводящие пути.

In work the way of conservative therapy of men with prostate adenoma I—II of a stage with use of a combination of Doksazozina and Indigala different antioxidant, antiproliferative and anti-inflammatory properties that has allowed to improve urodynamic indicators is offered and to slow down progressing prostate adenoma, having reduced to a minimum undesirable effects of treatment.

**Key words:** an indole-3-karbinol, epigallocatechin-3-gallat, prostate adenoma, bottom uroways.

УДК 616.65-007.61-08-035

### Введение

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) — наиболее широко распространенное доброкачественное новообразование у мужчин старшего возраста. Распространенность выявляемой гистологически гиперплазии возрастает с возрастом. Характерные для ДГПЖ обструктивные и ирритативные симптомы значительно снижают качество жизни мужчин. По данным разных авторов, данное заболевание встречается более чем у 50% пациентов в возрасте 51—60 лет, а к 90-летнему возрасту примерно у 90% мужчин имеются морфологические изменения, свойственные для ДГПЖ [6, 9]. Несмотря на то что истинная этиология ДГПЖ до настоящего времени остается не ясной, развитие данного состояния связывают со стромальной

и железистой пролиферацией клеток в периуретральной зоне предстательной железы [5].

Железистая гиперплазия происходит в результате превращения тестостерона под действием фермента 5-альфа-редуктазы в дигидротестостерон. Относительное повышение уровня эстрогенов приводит к пролиферации клеток стромы, т.е. стромальной гиперплазии. Уменьшение количества 5-альфа-андростендиола вызывает увеличение функциональной активности и количества альфа-1-адренорецепторов предстательной железы, шейки мочевого пузыря и простатического отдела уретры, приводящих к увеличению тонуса гладкомышечных структур [14]. Это лежит в основе развития динамического компонента и появления ирритативных симптомов заболевания.

Кроме того, нарушения метаболических процессов в ткани предстательной железы приводит к расстройству микроциркуляции в предстательной железе и присоединению асептического воспалительного процесса. Асептический воспалительный процесс сопровождается отеком предстательной железы, а отек органа как механический фактор способствует усилению obstructивных симптомов болезни. Пролиферация в некоторой степени вызывается замедлением апоптоза (программированной клеточной гибели), что приводит к увеличению объема ткани предстательной железы [1]. В связи с имеющимися данными о патогенезе доброкачественной гиперплазии предстательной железы в настоящее время интерес представляют две группы препаратов [18]: альфа-адреноблокаторы и антиандрогены [15].

Применение альфа-адреноблокаторов для терапии ДГПЖ позволяет улучшить качество жизни пациента, а также предотвратить развитие таких осложнений, как острая задержка мочеиспускания [16]. Препараты из группы альфа-адреноблокаторов снижают васкуляризацию опухоли, а также стимулируют апоптоз в клетках последней [4]. Согласно результатам включенных в обзор контролируемых исследований [17], альфа-адреноблокаторы позволяют добиться заметного улучшения в урологической симптоматике, существенно улучшает показатели урофлоуметрии по сравнению с плацебо. Также отмечено снижение абсолютного риска прогрессирования ДГПЖ в течение 4 лет наблюдения на 6,9% по сравнению с плацебо. Наиболее часто отмечаемые побочные эффекты терапии ДГПЖ альфа-адреноблокаторами — головокружение, усталость, головная боль. Эти симптомы одинаково часто встречались в группах пациентов с гипертензией и нормальным артериальным давлением [11]. Появление побочных эффектов, очевидно, не зависит от возраста, пола, времени приема или длительности лечения [15].

К настоящему времени в литературе накоплен огромный пласт экспериментального и практического материала, свидетельствующего о том, что индол-3-карбинол (I3C) и эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG) являются противоопухолевыми соединениями, эффективными в отношении большого числа опухолей эпителиального происхождения [2, 3, 7, 8, 10]. Уникальность данных соединений обусловлена их способностью блокировать проведение в клетках простаты

андрогензависимых пролиферативных сигналов на самых первых этапах их реализации посредством ингибирования экспрессии андрогеновых рецепторов. Комбинированное использование I3C и EGCG эффективно нормализует гормональный баланс (в том числе осуществляет коррекцию метаболизма эстрогенов), блокирует все основные сигнальные пути, приводящие к патологической клеточной пролиферации, устраняет воспалительную реакцию, стимулирует апоптотическую гибель трансформированных клеток, подавляет патологический рост кровеносных сосудов. К настоящему моменту идентифицировано большое число биологически активных молекулярных мишеней, ингибируемых I3C и EGCG и опосредующих неопластические процессы в эпителиальных тканях [12, 13].

Цель исследования — изучение эффективности применения комбинации доксазозина и индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата в консервативной терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы I—II стадии.

## Материал и методы

В исследование было включено 100 пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы I—II стадии в возрасте 45—80 лет. Период приема препаратов и активный период наблюдения составили 6 мес с последующим наблюдением в течение 6 мес после окончания лечения. Через 6 мес после включения последнего пациента был проведен предварительный анализ полученных данных, через 12 мес — окончательный анализ данных. Перед началом курса терапии пациентам проводился скрининг. Доксазозин назначался в дозе 8 мг (1—4 таблетки) перед сном перорально, начиная с дозы 2 мг и проводя титрование дозы. Индигал по 2 капсулы перорально 2 раза в день.

В настоящем анализе представлены данные 84 пациентов, завершивших курс лечения (6 мес), и 50 пациентов, завершивших исследование (12 мес).

Критериями включения пациентов в исследование явились:

- наличие симптомов по шкале IPSS более 10 баллов и длительностью более 3 мес;
- по данным урофлоуметрии  $Q_{\max} < 15$  мл/с;
- по данным ТРУЗИ объем предстательной железы более  $30 \text{ см}^3$ ;

— объем мочеиспускания от 100 до 350 мл;  
 — объем остаточной мочи менее 150 мл;  
 — ПСА сыворотки крови — менее 10 нг/мл.  
 Критериями исключения явились:  
 — диагноз «рак предстательной железы» либо иные злокачественные новообразования;  
 — по данным урофлоуметрии  $Q_{\max} < 5$  мл/с;  
 — в последние 3 мес перед исследованием проводилась терапия гиперплазии предстательной железы или в последний 1 мес перед исследованием проводилась терапия хронического простатита;  
 — острая задержка мочеиспускания;  
 — нейрогенные дисфункции и дивертикулы мочевого пузыря;  
 — наличие конкрементов в мочевом пузыре;  
 — стриктура уретры, склероз шейки мочевого пузыря;  
 — наличие в анамнезе оперативных пособий на органах малого таза;  
 — инфекции мочеполовой системы в фазе активного воспаления;  
 — систематический прием средств, влияющих на функцию мочевого пузыря и мочеотделение;  
 — тяжелые сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой и нервной систем, психиатрические заболевания, клинически значимая почечная и печеночная недостаточность либо иные тяжелые заболевания.

Основные критерии оценки безопасности:  
 — анализ жалоб и данных физикального осмотра;  
 — оценка результатов общего анализа крови;  
 — оценка результатов биохимического анализа крови;  
 — оценка результатов общего анализа мочи;  
 — оценка жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД);  
 — регистрация нежелательных явлений (НЯ) и случаев приема сопутствующих препаратов на всем протяжении исследования до 360-х сут.  
 Дополнительные критерии:  
 — оценка изменения качества жизни и интенсивности обструктивной, а также ирритативной симптоматики (по результатам заполнения опросников (IPSS и QoL) в ходе исследования;  
 — оценка изменения показателей уродинамики (максимальная и средняя скорость потока мочи, объем мочеиспускания и объем остаточной мочи) в исследуемой группе в ходе исследования;  
 — оценка изменения объема предстательной железы по данным ТРУЗИ в ходе исследования;  
 — оценка изменения уровня ПСА сыворотки крови в ходе исследования.

## Результаты и обсуждение

Данные скрининга и результаты наблюдений в 6 и 12 мес представлены в табл. 1—3.

Таблица 1

Скрининг (результаты обследования до лечения)

Показатель	Valid N	Mean	Median	Min	Max	Lower quartile	Upper quartile	Std. Dev.	Standard. error
Возраст, лет	99	62,51	62,98	44,76	80,59	56,84	68,91	8,49	0,85
ПСА сыворотки, нг/мл	96	2,98	1,68	0,07	22,33	0,94	3,60	3,34	0,34
Объем простаты, см <sup>3</sup>	89	45,16	40,40	20,50	97,00	34,00	52,50	15,56	1,65
Остаточная моча, мл	88	25,10	14,35	0,00	100,00	0,00	42,50	28,82	3,07
$Q_{\max}$ (урофлоуметрия), мл/с	89	11,10	10,20	3,70	41,00	7,90	14,00	5,08	0,54
$Q_{ave}$ (урофлоуметрия), мл/с	89	5,37	5,00	0,27	26,00	3,00	7,00	3,18	0,34
$V_{com}$ (урофлоуметрия), мл	83	203,91	176,00	44,00	602,00	140,00	240,00	101,44	11,13
QoL	98	3,95	4,00	1,00	6,00	4,00	5,00	1,05	0,11
IPSS (сумма баллов)	98	15,05	15,00	6,00	27,00	12,00	17,00	3,92	0,40

Таблица 2

Результаты лечения через 6 мес

Показатель	Valid N	Mean	Median	Min	Max	Lower quartile	Upper quartile	Std. Dev.	Standard. error
ПСА сыворотки, нг/мл	80	3,57	2,23	0,26	25,90	1,00	4,70	4,09	0,46
Объем простаты, см <sup>3</sup>	77	44,82	41,80	16,30	99,00	32,10	54,50	17,54	2,00
Остаточная моча, мл	77	25,61	10,00	0,00	300,00	0,00	32,00	42,29	4,82
$Q_{\max}$ (урофлоуметрия), мл/с	75	16,39	15,40	5,00	45,00	11,00	20,10	7,39	0,85
$Q_{ave}$ (урофлоуметрия), мл/с	75	7,49	6,00	2,00	27,00	4,90	9,90	4,40	0,51

$V_{com}$ (урофлоуметрия), мл	75	228,32	196,00	57,00	654,00	136,00	269,00	133,27	15,39
QoL	84	2,67	3,00	1,00	6,00	2,00	3,00	1,00	0,11
IPSS (сумма баллов)	84	9,99	9,00	2,00	22,00	5,00	14,50	5,23	0,57

Таблица 3

Результаты лечения через 12 мес

Показатель	Valid N	Mean	Median	Min	Max	Lower quartile	Upper quartile	Std. Dev.	Standard error
ПСА сыворотки, нг/мл	48	2,87	1,92	0,09	11,70	1,10	2,80	2,85	0,41
Объем простаты, см <sup>3</sup>	46	46,66	41,35	16,90	96,20	31,20	55,00	19,58	2,89
Остаточная моча, мл	46	16,61	5,00	0,00	88,00	0,00	30,00	21,13	3,12
$Q_{max}$ (урофлоуметрия), мл/с	43	15,99	15,00	4,70	34,70	11,30	19,00	6,25	0,95
$Q_{ave}$ (урофлоуметрия), мл/с	43	7,71	7,00	0,49	16,90	5,00	10,00	3,67	0,56
$V_{com}$ (урофлоуметрия), мл	43	209,76	184,00	84,00	549,00	142,00	247,00	102,49	15,63
QoL	49	2,51	2,00	0,00	4,00	2,00	3,00	1,04	0,15
IPSS (сумма баллов)	49	9,78	9,00	0,00	20,00	5,00	14,00	5,10	0,73

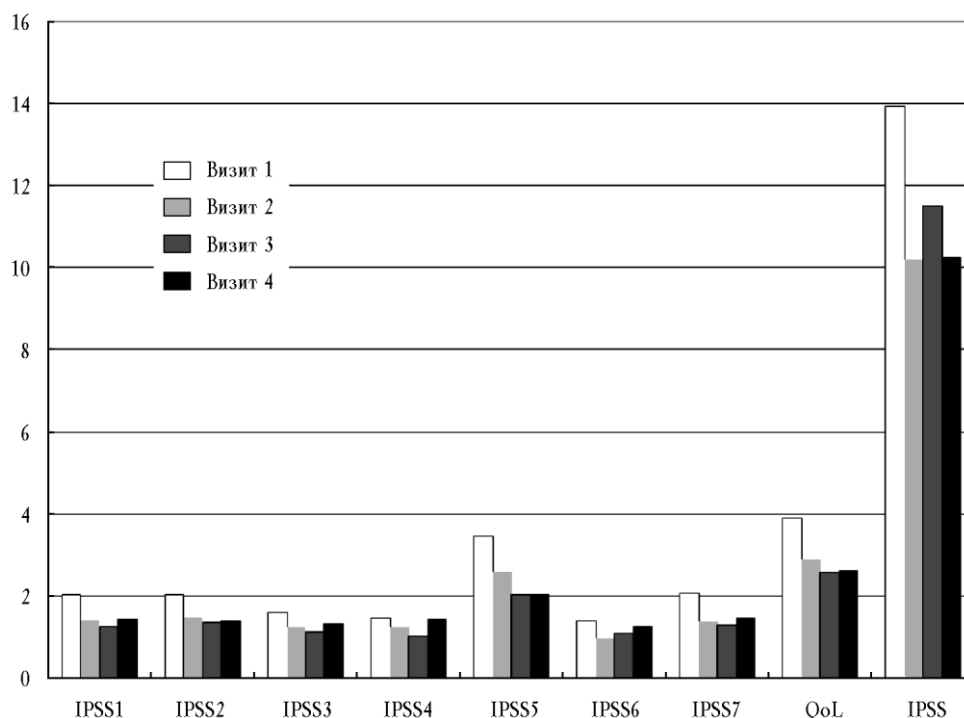


Рис. 1. Индексы IPSS и QoL до лечения, через 3, 6 и 12 мес наблюдения

Из таблиц видно, что на фоне приема индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата в комбинации с доксазозином отмечается тенденция к снижению выраженности симптомов дизурии и уменьшению количества остаточной мочи. Кроме этого, у пациентов выявлено увеличение скорости мочеиспускания.

Влияние комбинации индигала и доксазозина на субъективную динамику симптомов нарушения функции нижних мочевых путей и качество жизни больных представлено на рис. 1.

Влияние комбинации индигала и доксазозина на основные уродинамические показатели, динамику ПСА и объем предстательной железы представлены на рис. 2—6.

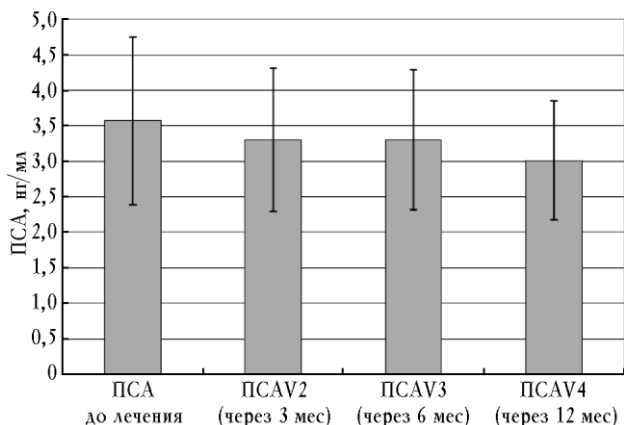


Рис. 2. Значения ПСА до лечения, через 3, 6 и 12 мес наблюдения

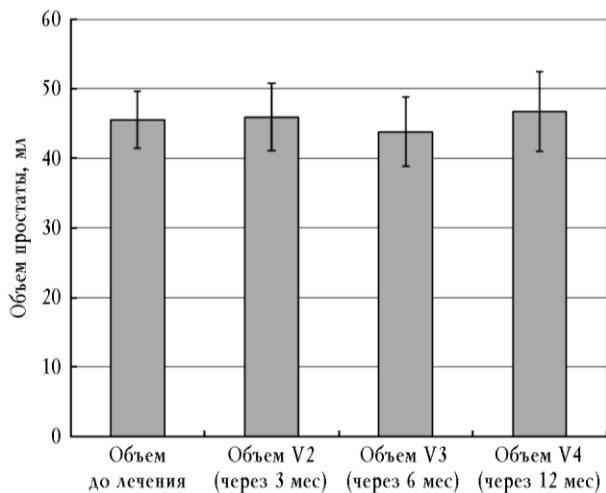


Рис. 3. Объем простаты до лечения, через 3, 6 и 12 мес наблюдения

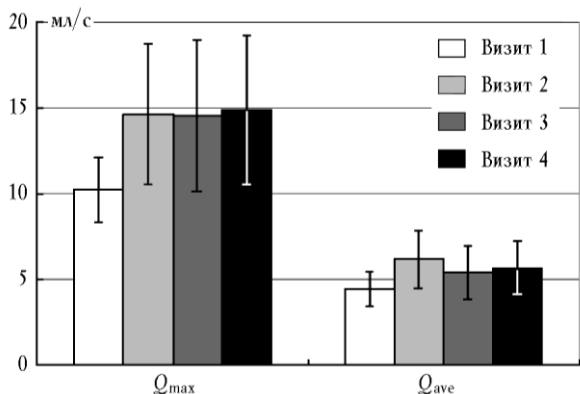


Рис. 4. Значения уродинамических показателей  $Q_{max}$  и  $Q_{ave}$  до лечения, через 3, 6 и 12 мес наблюдения

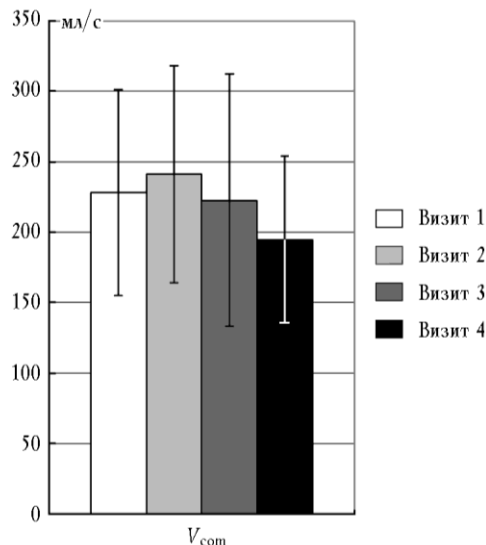


Рис. 5. Значения объема мочеиспускания по данным урофлоуметрии до лечения, через 3, 6 и 12 мес наблюдения

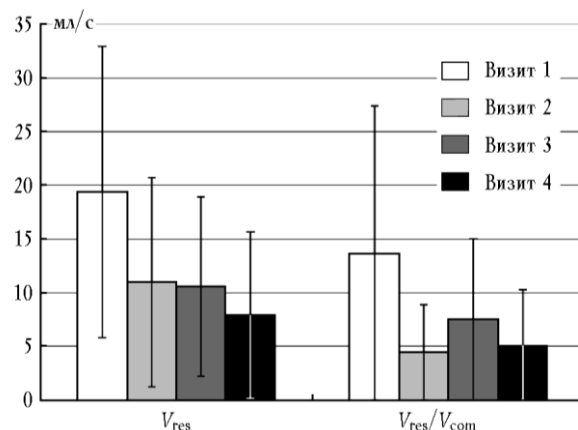


Рис. 6. Значения объема остаточной мочи ( $V_{res}$ , мл) и его отношения к объему мочеиспускания ( $V_{res}/V_{com}$ , %) по данным урофлоуметрии до лечения, через 3, 6 и 12 мес наблюдения

Также в этой группе наблюдается более раннее и полное восстановление микроциркуляции. На представленных диаграммах видно, что уровень ПСА и объем предстательной железы к концу наблюдения значимо не изменились. Таким образом, данные настоящего исследования указывают на отсутствие значимого прироста объема простаты и уровня ПСА в сроки до 6—12 мес. Однако основные уродинамические показатели  $Q_{max}$  и  $Q_{ave}$  к концу наблюдения достоверно увеличились.

В ходе исследования зафиксировано два нежелательных явления. Связь с приемом препарата расценили, как вероятную.

## Выводы

1. Индигал препятствует прогрессированию ДГПЖ, стабилизируя объем предстательной железы,
2. Индигал достоверно препятствует росту ПСА у данных пациентов.
3. Применение индигала в комбинации с доксазолином позволяет сохранить на прежнем уровне полученное улучшение уродинамических показателей, что облегчает симптоматику и значительно улучшает качество жизни пациентов на срок до 6 мес.
4. Индигал является безопасным средством в профилактике и лечении ДГПЖ ввиду отсутствия серьезных побочных эффектов в ходе применения.

## Литература

1. Ahmad N., Feyes D.K., Nieminen A.L., Agarwal R., Mukhtar. Green tea constituent epigallocatechin-3-gallate and induction of apoptosis and cell cycle arrest in human carcinoma cells // J. Natl. Cancer Inst. 1997. № 89. P. 1881—1886.
2. Bradlow H.L., Sepkovic D.W., Telang N.T., Osborne M.P. Multifunctional aspects of the action of indole-3-carbinol as an antitumor agent // Ann. NY Acad. Sci. 1999. № 889. P. 204—213.
3. Chinni S.R., Li Y., Upadhyay S. et al. Indole-3-carbinol (I3C) induced cell growth inhibition, G1 cell cycle arrest and apoptosis in prostate cancer cells // Oncogene. 2001. № 20. P. 2927—2936.
4. Chinni S.R., Sarkar F.H. Akt inactivation is a key event in indole-3-carbinol-induced apoptosis in PC-3 cells // Clin. Cancer Res. 2002. № 8. P. 1228—123.
5. Fujimoto N, Sueoka N, Sueoka E, et al. Lung cancer prevention with (-)-epigallocatechin gallate using monitoring by heterogeneous nuclear ribonucleoprotein B1 // Int. J. Oncol. 2002. № 20. P. 1233—1239.
6. Gupta S., Hussain T., Mukhtar H. Molecular pathway for (-)-epigallocatechin-3-gallate-induced cell cycle arrest and apoptosis of human prostate carcinoma cells // Arch. Biochem. Biophys. 2003. № 410 (1). P. 177—185.
7. Jin L., Qi M., Chen D.Z. et al. Indole-3-carbinol prevents cervical cancer in human papilloma virus type 16 (HPV16) transgenic mice // Cancer Res. 1999. № 59. P. 3991—3997.
8. Jung Y.D., Kim M.S., Shin B.A. et al. EGCG, a major component of green tea, inhibits tumour growth by inhibiting VEGF induction in human colon carcinoma cells // Br. J. Cancer. 2001. № 84. P. 844—850.
9. Kondo T., Ohta T., Igura K. et al. Tea catechins inhibit angiogenesis in vitro, measured by human endothelial cell growth, migration and tube formation, through inhibition of VEGF receptor binding, 2002, 180(2), P. 139—144.
10. Kundu J.K., Na H.K., Chun K.S. et al. 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) P. 3805S—3810.
11. Lamy S., Gingras D., Beliveau R. Green tea catechins inhibit vascular endothelial growth factor receptor phosphorylation // Cancer Res. 2002. № 62. P. 381—385.
12. Le H.T., Schaldach C.M., Bjeldanes L.F. Plant-derived 3,3'-Diindolylmethane Is a Strong Androgen Antagonist in Human Prostate Cancer Cells // J. Biol. Chem. 2003. 278. P. 21136—21145.
13. Li Y., Li X., Sarkar F.H. Gene expression profiles of I3C- and DIM-treated PC3 human cancer cell line, PC3, by 3,3'-diindolylmethane through the mitochondrial pathway // Br. J. Cancer. 2004. № 91. P. 1358—1363.
14. Masuda M., Suzuki M., Lim J.T.E., Weinstein I.B. Epigallocatechin-3-gallate Inhibits Activation of HER-2/neu and Downstream Signaling Pathways in Human Head and Neck and Breast Carcinoma Cells // Clin. Cancer Res. 2003. № 9. P. 3486—3491.
15. Sah J.F., Balasubramanian S., Eckert R.L., Rorke E.A. Epigallocatechin-3-gallate Inhibits Epidermal Growth Factor Receptor Signaling Pathway // J. Biol. Chem. 2004. № 279. P. 12755—12762.
16. Sartippour M.R., Shao Z.M., Heber D. et al. Green tea inhibits vascular endothelial growth factor (VEGF) induction in human breast cancer cells // J. Nutr. 2002. № 132. P. 2307—2311.
17. Zhang J., Hsu B.A.J., Kinseth B.A.M. et al. Indole-3-carbinol induces a G1 cell cycle arrest and inhibits prostate-specific antigen production in human LNCaP prostate carcinoma cells // Cancer. 2003. № 98. P. 2511—2520.
18. Riby J.E., Firestone G.L., Bjeldanes L.F. 3,3'-diindolylmethane reduces levels of HIF-1alpha and HIF-1 activity in hypoxic cultured human cancer cells // Biochem. Pharmacol. 2008. № 75 (9). P. 1858—1867.

Поступила в редакцию 15.12.2011 г.

Утверждена к печати 20.01.2012 г.

## Сведения об авторах

**В.Н. Павлов** — заслуженный деятель науки РБ, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой урологии с курсом ИПО, ректор БГМУ (г. Уфа).

**А.А. Казихинов** — канд. мед. наук, профессор кафедры урологии с курсом ИПО БГМУ (г. Уфа).

**А.А. Измайлов** — канд. мед. наук, доцент кафедры урологии с курсом ИПО, зав. отделением урологии клиники БГМУ (г. Уфа).

**А.В. Боярко**, кафедра урологии с курсом ИПО БГМУ (г. Уфа).

**А.О. Папоян**, кафедра урологии с курсом ИПО БГМУ (г. Уфа).

**Р.В. Абдрахимов**, кафедра урологии с курсом ИПО БГМУ (г. Уфа).

Для корреспонденции

*Казихинуров Альберт Альфредович*, тел.: 8 (347) 228-99-51, 8-917-347-03-88; e-mail:alberturo@mail.ru