

лимфоцитов: хелперов/индукторов, супрессоров/цитотоксических лимфоцитов, натуральных киллеров, В-лимфоцитов. Дальнейшие фармако-экономические исследования должны четко определить место СЭТ в схемах ле-

чебных мероприятий при рожистом воспалении, что позволит в еще большей степени улучшить как клинические, так и экономические результаты лечения.

Сведения об авторах статьи:

Шайбаков Данис Габдинурович – к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней ГБОУ ВПО БГМУ Минздравсоцразвития России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина 3. E-mail: Danis.com@yandex.ru,
Карамова Регина Феофановна – аспирант кафедры хирургических болезней ГБОУ ВПО БГМУ Минздравсоцразвития России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина 3.
Хасанов Анвар Гиниятович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней ГБОУ ВПО БГМУ Минздравсоцразвития России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина 3. e-mail: HASANOVAG@mail.ru.
Ибрагимов Руслан Кабирович – к.м.н., ассистент кафедры хирургических болезней ГБОУ ВПО БГМУ Минздравсоцразвития России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина 3.
Нигматзянов Салим Салихович – к.м.н., ассистент кафедры хирургических болезней ГБОУ ВПО БГМУ Минздравсоцразвития России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина 3.
Хасанов Тимур Анварович – соискатель кафедры хирургических болезней ГБОУ ВПО БГМУ Минздравсоцразвития России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина 3.
Сакаев Рамиль Шамилович – к.м.н., зав. отделением гнойной хирургии ГКБ №8. Адрес: г. Уфа, ул. 40 лет Октября, 1

ЛИТЕРАТУРА

1. Антибиотики и системная энзимотерапия: новые возможности повышения эффективности лечения: сб. реф. науч. статей. – СПб.: Изд. Дом СПб МАПО, 2006. – 104с.
2. Ефименко, Н.А. Системная энзимотерапия в гнойной хирургии /Н.А. Ефименко, А.А.Новожилов, Г.Ю.Кнорринг // Амбулаторная хирургия. – 2005. – № 2. – С. 51-55.
3. Кошкин, В.М., Минаев, С.В., Спесивцев, Ю.А., Кнорринг, Г.Ю. Полиферментные препараты в хирургической практике. — СПб.: Человек, 2004. – 112с.
4. Лебедев, В. В., Жаров, М. А. Клиника и лечение рожи. – Краснодар, 2003. –153с.
5. Лысикова М. Механизмы воспалительной реакции и воздействие на них с помощью протеолитических энзимов/М. Лысикова, М.Вальд, З.Масиновски // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, №3. – С. 48-53.
6. Ремезов, А.П. Системная энзимотерапия как способ потенцирования эффекта антибактериальных средств/А.П. Ремезов, Г.Ю.Кнорринг // Антибиотики и химиотерапия. – 2003. – Т. 48, № 3. – С. 30-33.
7. Рожа. (Клиника, диагностика, лечение): пособие для врачей / Еровиченков А. А., Малов В. А., Лиенко А. Б. [и др.]. – М., 2001. – 146 с.
8. Системная энзимотерапия. Опыт и перспективы / под ред. В.И. Кулакова, В.А. Насоновой, В.С. Савельева. — СПб.: Интер-Медика, 2004. – 264с.
9. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ) / Авксентьева М.В., Воробьев П.А., Герасимов В. Б. [и др.]. – М., 2000. – 103 с.

© В.Н. Павлов, А.А. Казихинуров, А.В. Боярко, Р.А. Абзалилов, В.Г. Коржавин, Д.Р. Сахаутдинов, 2012

В.Н. Павлов, А.А. Казихинуров, А.В. Боярко, Р.А. Абзалилов, В.Г. Коржавин, Д.Р. Сахаутдинов ОПТИМИЗАЦИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ I - II СТАДИЙ

*ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздравсоцразвития России, г. Уфа*

В работе предложен способ консервативной терапии пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) I-II стадий с использованием комбинации препаратов: доксазозина и индол-3-карбинола эпигаллокатехин-3-галлата, отличающихся антиоксидантными, антипролиферативными и противовоспалительными свойствами, что позволило улучшить уродинамические показатели и замедлить прогрессирование ДГПЖ, сведя к минимуму нежелательные эффекты лечения.

Ключевые слова: индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат, ДГПЖ, нижние мочевыводящие пути.

V.N. Pavlov, A.A. Kazikhinurov, A.V. Boyarko, R.A. Abzalilov, V.G. Korzhavin, D.R. Sahautdinov RESULT OF APPLICATION OF A COMBINATION OF DOKSAZOZIN AND INDOL-3-KARBINOL EPIGALLOKATEHIN-3-GALLAT IN THERAPY OF MEN WITH BPH I - II STAGES

In work the way of conservative therapy of men with prostate adenoma I-II of a stage with use of a combination of Doksazozin and indole-3-karbinol epigallokatehin-3-gallat 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: indole-3-karbinol epigallokatehin-3-gallat, prostate adenoma, bottom uroways.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы – наиболее широко распространенное доброкачественное новообразование у мужчин старшего возраста. Распространенность гистологически выявляемой гиперплазии возрастает с возрастом. Характерные для ДГПЖ обструктивные и ирритативные симптомы, значительно снижают качество жизни мужчин. Клинические проявления заболевания встречаются у 50% пациентов в возрасте до 60 лет, а морфологические изменения выявляются в 90% случаев в возрасте до 90 лет [6, 9]. Большое значение в развитии данного состояния имеют стромальная и железистая пролиферации клеток предстательной железы [5]. Развитие железистой гиперплазии индуцируется увеличением дигидротестостерона. Относительное повышение уровня эстрогенов приводит к пролиферации клеток стромы. Уменьшение количества 5-альфа-андростендиола вызывает увеличение функциональной активности и количества альфа-1-адренорецепторов предстательной железы, шейки мочевого пузыря и простатического отдела уретры [14]. Это лежит в основе развития динамического компонента и появления ирритативных симптомов заболевания. Кроме того, нарушения метаболических процессов в ткани предстательной железы приводят 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 обструктивных симптомов болезни. Проллиферация 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 2 группы препаратов [17]: альфа-адреноблокаторы и ингибиторы 5 альфоредуктазы [18].

Применение альфа-адреноблокаторов для терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы позволяет улучшить качество жизни пациента, а также предотвратить развитие таких осложнений, как острая задержка мочеиспускания [15]. Препараты из группы альфа-адреноблокаторов снижают васкуляризацию опухоли, а также стимулируют апоптоз в клетках последней [4]. Альфа-адреноблокаторы позволяют добиться заметного улучшения в урологической симптома-

тике, существенно улучшают показатели урофлоуметрии [16]. Авторами также отмечено снижение на 6,9% абсолютного риска прогрессирования ДГПЖ в течение 4 лет наблюдения. Наиболее часто отмечаемые побочные эффекты терапии ДГПЖ альфа-адреноблокаторами – это 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 [18].

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 андроген-зависимых пролиферативных сигналов на самых первых этапах их реализации посредством ингибирования экспрессии андрогеновых рецепторов. Комбинированное использование I3C и EGCG 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

Целью нашего исследования явилось изучение эффективности применения комбинации доказозина, индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата в консервативной терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы I - II стадий.

Материал и методы

В исследование было включено 100 пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы I - II стадий в возрасте 45-80 лет. Период приёма препаратов и активный период наблюдения составили 6 месяцев, с последующим наблюдением в течение 6 ме-

сяцев после окончания лечения. Через 6 месяцев после включения последнего пациента был проведен предварительный анализ полученных данных, через 12 месяцев – 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 назначали по 2 капсулы перорально 2 раза в день.

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

Критериями включения пациентов в исследование явились:

1. Наличие симптомов по шкале IPSS более 10 баллов и длительностью более 3 месяцев.
2. По данным урофлоуметрии $Q_{\max} < 15$ мл/с.
3. По данным ТРУЗИ объем предстательной железы более 30 см³.
4. Объем мочеиспускания от 100 до 350 мл.
5. Объем остаточной мочи – менее 150 мл.
6. ПСА сыворотки крови – менее 10 нг/мл.

Критерием исключения явились:

1. Поставлен диагноз рака предстательной железы или обнаружены иные злокачественные новообразования.
2. По данным урофлоуметрии $Q_{\max} < 5$ мл/с.
3. В последние 3 месяца перед исследованием проводилась терапия гиперплазии предстательной железы или в последний месяц перед исследованием проводилась терапия хронического простатита.
4. Острая задержка мочеиспускания.
5. Нейрогенные дисфункции и дивертикулы мочевого пузыря.
6. Наличие конкрементов в мочевом пузыре, стриктура уретры, склероз шейки мочевого пузыря.
7. Наличие в анамнезе оперативных пособий на органах малого таза.

8. Инфекции мочеполовой системы в фазе активного воспаления.

9. Систематический прием средств, влияющих на функцию мочевого пузыря и мочеотделение.

10. Тяжелые сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой и нервной систем, психиатрические заболевания, клинически значимая почечная и печеночная недостаточность, или иные тяжелые заболевания.

Основные критерии оценки безопасности:

1. Анализ жалоб и данных физикального осмотра.
2. Оценка результатов общего анализа крови.
3. Оценка результатов биохимического анализа крови.
4. Оценка результатов общего анализа мочи.
5. Оценка жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД).
6. Регистрация нежелательных явлений (НЯ) и случаев приема сопутствующих препаратов на протяжении исследования до 360-го дня.

Дополнительные критерии:

1. Оценка изменения качества жизни и интенсивности обструктивной, а также ирритативной симптоматики (по результатам заполнения опросников (IPSS+QoL) в ходе исследования).
2. Оценка изменения показателей уродинамики (максимальная и средняя скорость потока мочи, объем мочеиспускания и объем остаточной мочи) в исследуемой группе в ходе исследования.
3. Оценка изменения объема предстательной железы по данным ТРУЗИ в ходе исследования.
4. Оценка изменения уровня ПСА сыворотки крови в ходе исследования.

Результаты и обсуждение

Данные скрининга и результаты наблюдений в 6 и 12 месяцев представлены в табл. 1-3.

Таблица 1

Скрининг (результаты обследования до лечения)

Показатели	Общее число, n	Среднее значение	Минимальное значение	Максимальное значение	Стандартное отклонение	Стандартная погрешность
Возраст, лет	99	62,98	44,76	80,59	8,49	0,85
ПСА сыворотки, нг/мл	96	1,68	0,07	22,33	3,34	0,34
Объем простаты, куб. см	89	40,40	20,50	97,00	15,56	1,65
Остаточная моча, мл	88	14,35	0,00	100,00	28,82	3,07
$Q_{\max}$ (урофлоуметрия), мл/с	89	10,20	3,70	41,00	5,08	0,54
Q_{ave} (урофлоуметрия), мл/с	89	5,00	0,27	26,00	3,18	0,34
V_{com} (урофлоуметрия), мл	83	176,00	44,00	602,00	101,44	11,13
QoL	98	4,00	1,00	6,00	1,05	0,11
IPSS (сумма баллов)	98	15,00	6,00	27,00	3,92	0,40

Таблица 2

Результаты лечения через 6 месяцев

Показатели	Общее число, п	Среднее значение	Минимальное значение	Максимальное значение	Стандартное отклонение	Стандартная погрешность
Возраст, лет	80	2,23	0,26	25,90	4,09	0,46
ПСА сыворотки, нг/мл	77	41,80	16,30	99,00	17,54	2,00
Объем простаты, куб. см	77	10,00	0,00	300,00	42,29	4,82
Остаточная моча, мл	75	15,40	5,00	45,00	7,39	0,85
Qmax (урофлоуметрия), мл/с	75	6,00	2,00	27,00	4,40	0,51
Qave (урофлоуметрия), мл/с	75	196,00	57,00	654,00	133,27	15,39
Vcom (урофлоуметрия), мл	84	3,00	1,00	6,00	1,00	0,11
QoL	84	9,00	2,00	22,00	5,23	0,57
IPSS (сумма баллов)	80	2,23	0,26	25,90	4,09	0,46

Таблица 3

Результаты лечения через 12 месяцев

Показатели	Общее число, п	Среднее значение	Минимальное значение	Максимальное значение	Стандартное отклонение	Стандартная погрешность
Возраст, лет	48	1,92	0,09	11,70	2,85	0,41
ПСА сыворотки, нг/мл	46	41,35	16,90	96,20	19,58	2,89
Объем простаты, куб. см	46	5,00	0,00	88,00	21,13	3,12
Остаточная моча, мл	43	15,00	4,70	34,70	6,25	0,95
Qmax (урофлоуметрия), мл/с	43	7,00	0,49	16,90	3,67	0,56
Qave (урофлоуметрия), мл/с	43	184,00	84,00	549,00	102,49	15,63
Vcom (урофлоуметрия), мл	49	2,00	0,00	4,00	1,04	0,15
QoL	49	9,00	0,00	20,00	5,10	0,73
IPSS (сумма баллов)	48	1,92	0,09	11,70	2,85	0,41

Из таблиц видно, что на фоне приёма индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата в комбинации с доксазозином отмечается тенденция к снижению выраженности симптомов дизурии и уменьшению количества остаточной мочи. Кроме того, 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 представлено на рис. 2-6.

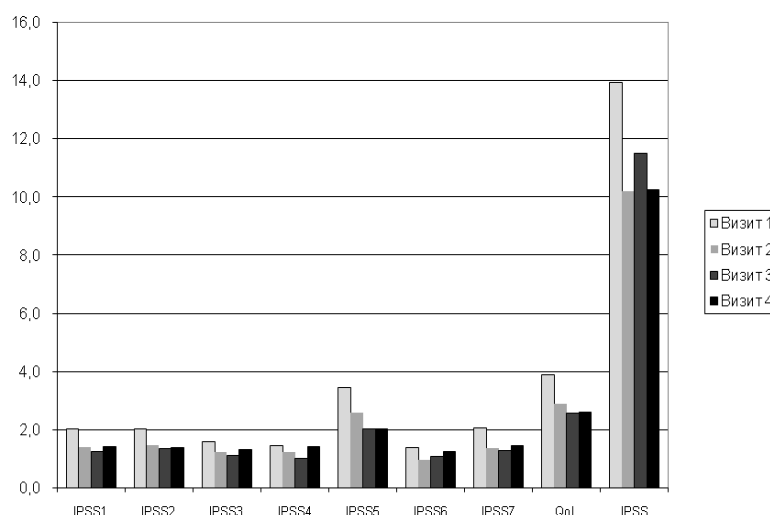


Рис. 1. Индексы IPSS и QoL до лечения, через 3, 6 и 12 месяцев наблюдения

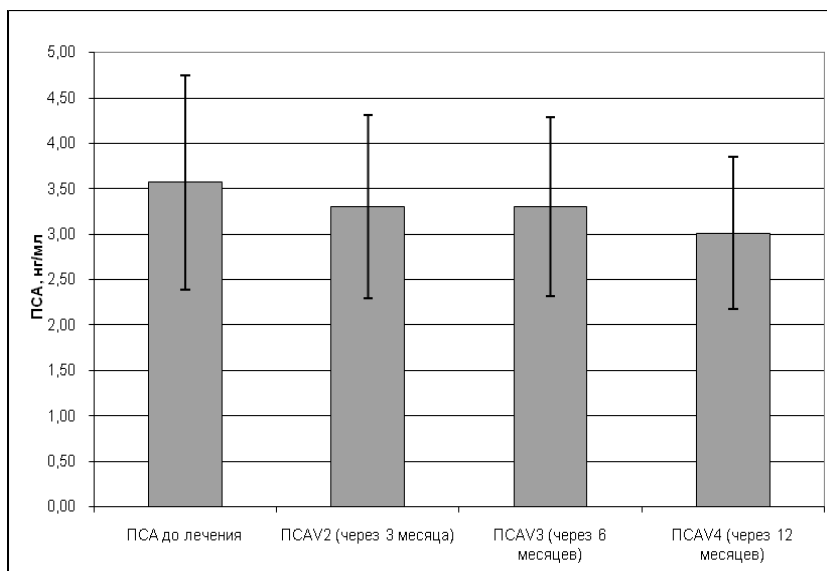


Рис. 2. Значения ПСА до лечения, через 3, 6 и 12 месяцев наблюдения

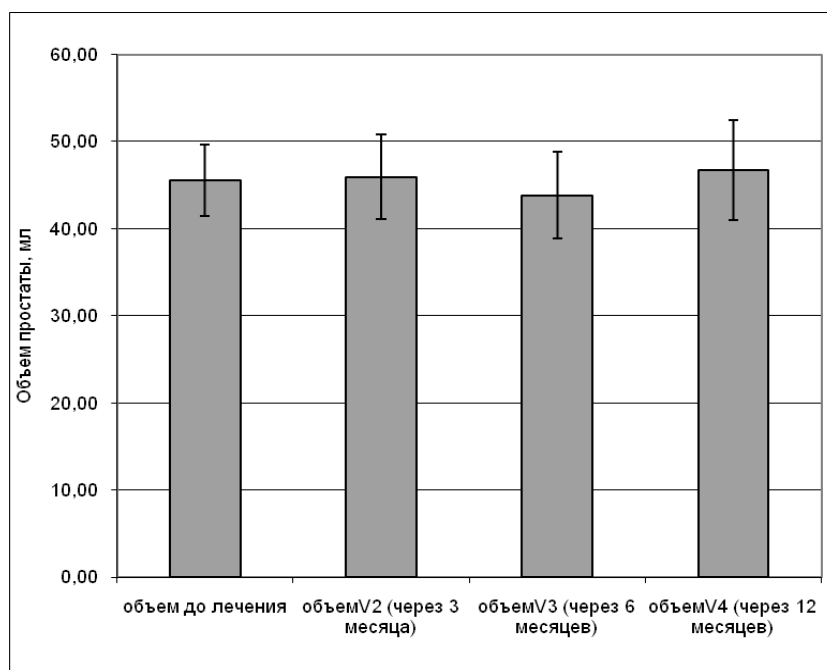


Рис. 3. Объем простаты до лечения, через 3, 6 и 12 месяцев наблюдения

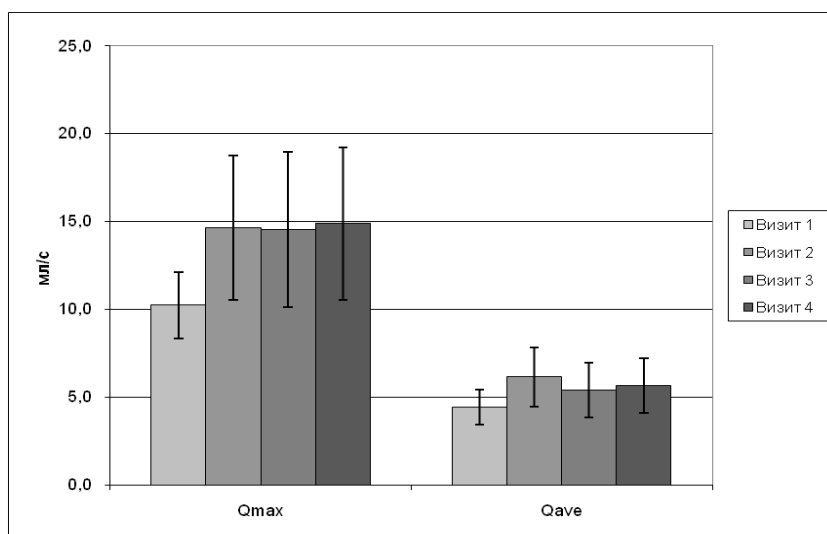


Рис. 4. Значения уродинамических показателей Qmax и Qave до лечения, через 3, 6 и 12 месяцев наблюдения

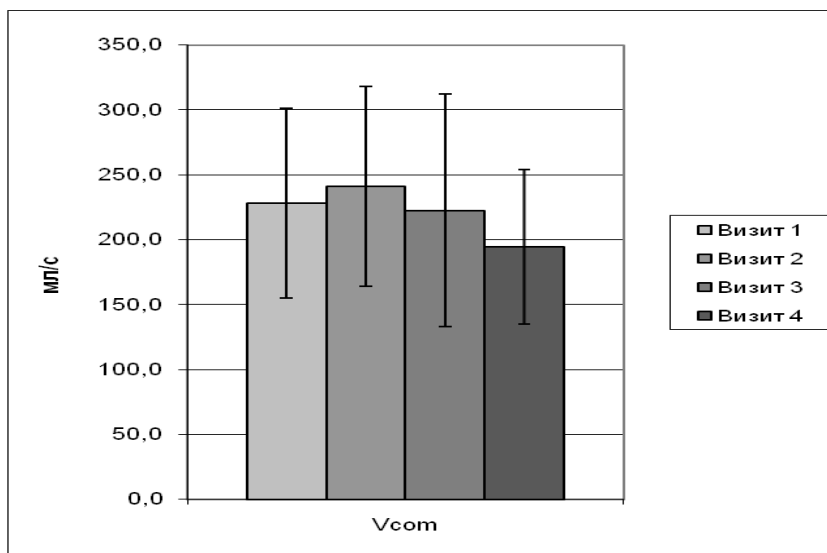


Рис. 5. Значения объема мочеиспускания по данным урофлоуметрии до лечения, через 3, 6 и 12 месяцев наблюдения

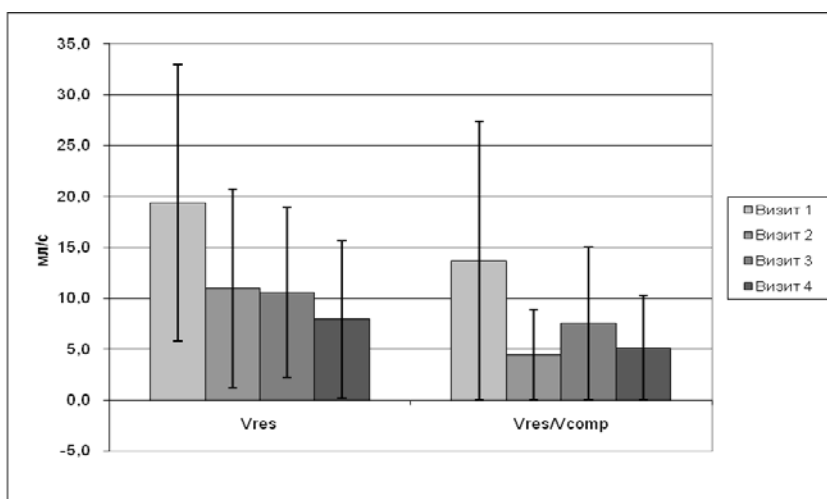


Рис. 6. Значения объема остаточной мочи (Vres, мл) и его отношения к объему мочеиспускания (Vres/Vcom, %) по данным урофлоуметрии до лечения, через 3, 6 и 12 месяцев наблюдения

В этой группе также 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 месяцев. Однако основные уродинамические показатели Qmax и Qave к концу наблюдения достоверно увеличились.

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 месяцев.
4. Индигал является безопасным средством в профилактике и лечении ДГПЖ ввиду отсутствия серьезных побочных эффектов в ходе применения.

Сведения об авторах статьи:

Павлов Валентин Николаевич, д.м.н., профессор, зав. кафедрой урологии с курсом ИПО БГМУ
 Казихинуров Альберт Альфредович, д.м.н., профессор кафедры урологии с курсом ИПО БГМУ, e-mail: alberturo@mail.ru
 Боярко Антон Валерьевич, ассистент кафедры урологии с курсом ИПО БГМУ
 Коржавин Виталий Германович, аспирант кафедры урологии с курсом ИПО БГМУ
 Сахаутдинов Дамир Расимович, аспирант кафедры урологии с курсом ИПО БГМУ

ЛИТЕРАТУРА

1. Ahmad N, Feyes DK, Nieminen AL, 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, 1881-1886.
2. Bradlow HL, Sepkovic DW, Telang NT, Osborne MP. Multifunctional aspects of the action of indole-3-carbinol as an antitumor agent. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1999, 889, 204-213.
3. Chinni SR, Li Y, Upadhyay S et al. Indole-3-carbinol (I3C) induced cell growth inhibition, G1 cell cycle arrest and apoptosis in prostate cancer cells, 2001, *Oncogene*, 20, 2927-2936.
4. Chinni SR, Sarkar FH. Akt inactivation is a key event in indole-3-carbinol-induced apoptosis in PC-3 cells. *Clin. Cancer Res.* 8, 2002, 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, 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), 177-185.
7. Jin L, Qi M, Chen DZ et al. Indole-3-carbinol prevents cervical cancer in human papilloma virus type 16 (HPV16) transgenic mice, 1999, *Cancer Res.*, 59, 3991-3997.
8. Jung YD, Kim MS, Shin BA 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, 844-850.
9. Kondo T, Ohta T, Igura K, Hara Y, Kaji K. 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), 139-144.
10. Kundu JK, Na HK, Chun KS, Kim YK, Lee SJ, Lee SS, Lee OS, Sim YC, Surh YJ. 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-3810.
11. Lamy S, Gingras D, Beliveau R. Green tea catechins inhibit vascular endothelial growth factor receptor phosphorylation, *Cancer Res*, 2002, 62, 381-385.
12. Le HT, Schaldach CM, Bjeldanes LF. Plant-derived 3,3'-Diindolylmethane Is a Strong Androgen Antagonist in Human Prostate Cancer Cells, *J. Biol. Chem.*, 2003, 278, 21136-21145.
13. Li Y, Li X, Sarkar FH. 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, 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, 3486-3491.
15. Sah JF, Balasubramanian S, Eckert RL, Rorke EA. Epigallocatechin-3-gallate Inhibits Epidermal Growth Factor Receptor Signaling Pathway. *J. Biol. Chem.*, 2004, 279, 12755-12762.
16. Sartippour MR, Shao ZM, Heber D et al. Green tea inhibits vascular endothelial growth factor (VEGF) induction in human breast cancer cells, *J. Nutr.*, 2002, 132, 2307-2311.
17. Zhang J, Hsu BAJ, Kinseth BAM, Bjeldanes LF, Firestone GL. Indole-3-carbinol induces a G1 cell cycle arrest and inhibits prostate-specific antigen production in human LNCaP prostate carcinoma cells. *Cancer*, 2003, 98, 2511-2520.
18. Riby J.E., Firestone G.L., Bjeldanes L.F. (2008) 3,3'-diindolylmethane reduces levels of HIF-1alpha and HIF-1 activity in hypoxic cultured human cancer cells. *Biochem. Pharmacol.*, 75(9), 1858-1867.