

© В.Н.Ткачук, А.Г.Гребенкин, 2005
УДК 616.65-007.61-08.32

В.Н. Ткачук, А.Г. Гребенкин

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ДЛИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРЕПАРАТАМИ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

V.N.Tkachuk, A.G.Grebenkin

THE ASSESSMENT OF EFFECTIVENESS AND SAFETY OF CONTINUOUS TREATMENT OF PATIENTS WITH BENIGN HYPERPLASIA OF THE PROSTATE WITH MEDICINES OF VEGETABLE ORIGIN

Кафедра урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Туапсе, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Улучшение результатов медикаментозного лечения больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы препаратами растительного происхождения. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 425 больных ДГПЖ, которые получали препараты растительного происхождения, содержащие экстракты пальмы *Serenoa repens*. Из них 110 пациентов получали препараты в течение 16 недель, а 235 больных – в течение двух лет и более. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Оказалось, что у больных первой группы эффект лечения был кратковременным и минимальным, тогда как у больных второй группы был отмечен стойкий положительный эффект, характеризующийся значительным снижением как субъективных, так и объективных симптомов заболевания. Доказано, что длительное (в течение двух лет) лечение больных ДГПЖ препаратами вееролистной пальмы вызывает достоверные изменения морфологической структуры предстательной железы, характеризующиеся снижением пролиферативной активности как эпителия, так и межтканевой ткани. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Препараты, содержащие липидостероловый экстракт вееролистной пальмы, могут быть рекомендованы для лечения больных ДГПЖ с начальными или умеренно выраженными субъективными и объективными симптомами заболевания, однако курс лечения должен быть длительным (два года и более).

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, инфравезикальная обструкция, препараты вееролистной пальмы.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to improve results of medicament treatment of patients with benign hyperplasia of the prostate (BHP) with medicines of vegetable origin. **PATIENTS AND METHODS.** Medicines of vegetable origin containing extracts of palm *Serenoa repens* were used in treatment of 425 patients with BHP. The preparations were given for 16 weeks to 110 patients, and during 2 years and longer to 235 patients. **RESULTS.** It was found that in the patients of the first group the effect was of short duration and minimal, while the patients of the second group demonstrated a stable positive effect characterized by a considerably decreased both subjective and objective symptoms of the disease. It was proved that prolonged (during 2 years) treatment of BHP patients with the preparations of the fan palm caused reliable changes to the morphological structure of the prostate characterized by a decrease of proliferative activity of both the epithelium and the interstitial tissue. **CONCLUSION.** The preparations containing the lipidosterole extract of the fan palm may be recommended for treatment of BHP patients with initial and mild subjective and objective symptoms of the diseases but the duration of the treatment must be long (2 years and longer).

Key words: benign hyperplasia of the prostate, infravesical obstruction, fan palm preparations.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время для медикаментозного лечения больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) применяют препараты четырех основных групп: ингибиторы 5-альфа-редуктазы (проскар, дутостерид), полиеновые антибиотики (мефлоридин), альфа-1-адреноблокаторы (альфузозин, доксазозин, тамсулозин, теразозин) и препараты растительного происхождения, среди

которых наиболее известными и чаще всего применяемыми являются липидостероловые экстракты американской вееролистной пальмы *Serenoa repens* [1–3]. При этом важно отметить, что для липидостеролового экстракта *Serenoa repens* на различных моделях *in vivo* и *in vitro* было высказано предположение о возможном ингибирующем воздействии на оба известных подтипа 5-альфа-редуктазы и ароматазу [4–6]. Под влиянием 5-альфа-редуктазы и ароматазы

происходит биотрансформация тестостерона в дигидротестостерон и эстрадиол, которые активизируют как эпителиальный фактор роста, так и фактор роста фибробластов, что и приводит к развитию процессов гиперплазии предстательной железы [7]. Известны и другие значимые эффекты *Serenoa repens* – противовоспалительный, противоотечный, иммуномодулирующий [1, 8, 9].

Среди препаратов, получаемых из *Serenoa repens*, в настоящее время чаще используют пермиксон, простаплант, простамол-уно, простагут, простасерен. В последние годы опубликованы работы об эффективности этих препаратов растительного происхождения у больных ДГПЖ [1, 8 – 13]. Однако до сих пор в печати широко обсуждается вопрос о показаниях к назначению препаратов растительного происхождения больным ДГПЖ, а в некоторых странах (США, Великобритания) фитотерапевтические средства для лечения больных ДГПЖ не применяются вовсе [11]. Лишь единичные исследования [14] посвящены характеру морфологических изменений ткани предстательной железы при применении препаратов растительного происхождения и влиянию этих средств на степень инфравезикальной обструкции у больных ДГПЖ, а также оптимальным сроком лечения больных ДГПЖ фитопрепаратами.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 425 больных ДГПЖ, которые получали препараты растительного происхождения, содержащие экстракты вееролистной пальмы *Serenoa repens*, в том числе:

- 176 больных ДГПЖ получали пермиксон фирмы «Pierre-Fabre Medicament» (Франция) в дозе 320 мг в сутки (по 160 мг 2 раза в день);
- 169 больных ДГПЖ получали простамол-уно фирмы «Berlin-Chemie GmbH» (Германия) в дозе 320 мг один раз в сутки;
- 80 больных ДГПЖ получали простаплант фирмы «Dr. Wilman Schwabe GmbH und Co» (Германия) в дозе 320 мг один раз в сутки.

В зависимости от продолжительности лечения препаратами растительного происхождения наблюдаемые нами больные ДГПЖ были разделены на две группы. Пациенты первой группы (190 чел.) получали препараты вееролистной пальмы в течение 16 недель (48 больных получали пермиксон, 62 – простамол-уно и 80 – простаплант). Пациенты второй группы (235 чел.) получали препараты вееролистной пальмы в течение 2 лет и более (128 больных получали пермиксон и 107 – простамол-уно). Чтобы оценить эффективность лечения больных ДГПЖ этими препаратами, никаких других

препаратов по поводу ДГПЖ данным больным во время лечения не назначали.

Средний возраст пациентов, получающих фитопрепараты, составил $67,2 \pm 3,5$ лет и колебался от 49 до 84 лет. Длительность течения ДГПЖ до начала терапии составила в среднем $20,4 \pm 2,7$ мес. (от вновь выявленного заболевания до 4 лет). Среднее значение суммарного балла симптоматики заболевания по Международной шкале IPSS перед началом фитотерапии составило $16,8 \pm 2,3$ при колебаниях балла от 9 до 20, а индекс качества жизни QOL – $4,2 \pm 0,3$. Максимальная скорость потока мочи до начала лечения у больных составила $9,3 \pm 0,8$ мл/с, а количество остаточной мочи – $60,9 \pm 8,9$ см³. Объем предстательной железы до начала лечения в среднем составил $52,1 \pm 6,5$ см³, а уровень PSA – $2,9 \pm 0,4$ нг/мл.

При отборе больных ДГПЖ для медикаментозного лечения и для оценки эффективности проводимого лечения учитывали клинические проявления заболевания на основании суммы баллов по шкале IPSS и качество жизни QOL, параметры мочеиспускания по данным урофлоуметрии с обязательным определением максимальной объемной скорости мочеиспускания Qmax., количества остаточной мочи, объема предстательной железы с помощью трансректального ультразвукового исследования на аппарате DISA (Дания). У части больных выполняли исследование «давление-поток» на уродинамической установке «DANTEC-MENUET» (Дания) с определением давления в мочевом пузыре (Pves.), давления в брюшной полости (Pabd.). Давление детрузора (Pdet.) рассчитывали как разницу давления в мочевом пузыре и давления в брюшной полости. Анализ результатов «давление-поток» проводили по методике Абрамса–Гриффитса [15] с исчислением индекса Абрамса–Гриффитса (ИАГ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди больных ДГПЖ первой группы в результате лечения препаратами вееролистной пальмы в течение 16 недель положительный эффект был достигнут у 168 (88,4 %) из 190 пациентов. Через 16 недель после приема фитопрепаратов средний показатель суммарного балла симптоматики IPSS составил $11,3 \pm 1,9$ по сравнению с $16,5 \pm 2,4$ до начала лечения, то есть снизился на 5,22 балла или на 31,5% ($p < 0,01$). Одновременно со снижением балла симптоматики в процессе лечения больных ДГПЖ препаратами вееролистной пальмы у них улучшилось и качество жизни. Показатель качества жизни улучшился в среднем на 31,8% – с $4,4 \pm 0,5$ балла до $3,0 \pm 0,7$ балла ($p < 0,01$).

Таблица 1

Основные уродинамические показатели у больных ДГПЖ в процессе лечения препаратами вееролистной пальмы в течение 16 недель ($\bar{X} \pm m$)

Уродинамические показатели	Исходные данные	Через 16 недель лечения
Детрузорное давление открытия (P _{open}), см вод. ст.	62,3 ± 0,7	59,1 ± 0,9
Максимальное детрузорное давление (P _{max}), см вод.ст.	84,1 ± 1,0	79,6 ± 0,8
Детрузорное давление при максимальном потоке мочи (P _{det}), см вод. ст.	74,1 ± 1,1	70,5 ± 0,9
Степень инфравезикальной обструкции по номограмме Шаффера	2,79 ± 0,04	2,72 ± 0,03

Таблица 2

Динамика показателей комплексного уродинамического исследования у больных ДГПЖ на фоне длительного лечения препаратами вееролистной пальмы ($\bar{X} \pm m$)

Уродинамические показатели	Исходные данные	Через 24 месяца лечения
Детрузорное давление открытия (P _{open}), см вод. ст.	63,7 ± 1,0	45,3 ± 1,3 (p<0,01)
Максимальное детрузорное давление (P _{max}), см вод. ст.	82,9 ± 3,8	74,3 ± 3,7 (p<0,01)
Детрузорное давление при максимальном потоке мочи (P _{det}), см вод. ст.	69,9 ± 2,1	50,5 ± 4,4 (p<0,01)
Степень инфравезикальной обструкции по номограмме Шаффера	2,61 ± 0,09	1,88 ± 0,07 (p<0,01)

На фоне лечения пермиксоном, простамолом-уно или простаплантом у больных ДГПЖ возрастал и показатель максимальной скорости потока мочи. Через 16 недель прирост Q_{max} составил 35,0% (с 8,9 ± 1,7 мл/с до 14,0 ± 1,3 мл/с), p<0,001. Объем остаточной мочи через 16 недель лечения составил 36,9 ± 5,1 мл по сравнению с 60,2 ± 8,1 мл, т.е. уменьшился на 38,7% (p < 0,01).

Ультразвуковой мониторинг размеров предстательной железы, проводившийся на протяжении 16 недель лечения, не зафиксировал у больных ДГПЖ первой группы статистически значимых изменений объема простаты. До лечения объем предстательной железы у больных первой группы был равным 52,1 ± 6,5 см³, а через 16 недель лечения – 50,4 ± 3,6 см³, т.е. снижение в среднем составило 1,7% (p > 0,1). Не изменялся в процессе лечения и уровень специфического простатического антигена (2,9 ± 0,4 нг/мл и 3,0 ± 0,3 нг/мл).

Подтверждением факта минимального влияния коротких курсов лечения препаратами вееролистной пальмы на степень выраженности инфравезикальной обструкции у больных ДГПЖ являются данные, полученные при выполнении комплексного уродинамического обследования (табл. 1). Эти данные подтверждают положение о том, что степень инфравезикальной обструкции у больных ДГПЖ, получающих короткие курсы лечения препаратами вееролистной пальмы, изменяется мало, и эти изменения связаны в основном с уменьшением отека предстательной железы.

Важно отметить, что после прекращения коротких курсов лечения больных ДГПЖ фитопрепаратами, уже спустя 6–9 месяцев многие показатели, характеризующие клиническое течение заболевания, вновь возвращаются к исходным величинам. Через 8–10 месяцев после прекращения лечения

препаратами вееролистной пальмы мы обследовали 125 больных (65,5%) из 190 больных первой группы. Оказалось, что если до начала лечения сумма баллов по шкале IPSS у них составляла 16,5 ± 2,4 балла, через 16 недель лечения снизилась до 11,3 ± 1,9 баллов, то через 8–10 месяцев после приема препарата вновь возросла до 17,2 ± 3,4 балла и почти не отличалась от исходного уровня. Аналогично этому изменялись и показатели максимальной скорости потока мочи (8,9 ± 1,7 мл/с до лечения, 14,0 ± 1,3 мл/с после лечения и 9,1 ± 1,5 мл/с через 8–10 месяцев после завершения лечения).

У больных ДГПЖ второй группы, получающих препараты вееролистной пальмы непрерывно в течение 2 лет и более, было отмечено существенное (на 44,6 % от исходного уровня или на 7,4 балла) снижение Международного балла симптоматики IPSS уже через 8–12 месяцев лечения – с 16,6 ± 0,3 до 9,2 ± 0,2 балла (p < 0,001). При этом снижались как обструктивные (на 3,0 балла или на 37,5%), так и ирритативные (на 4,4 балла или на 51,2%) симптомы болезни. За два года терапии среднее значение показателя IPSS снизилось до 4,4 ± 0,3 (p<0,001), т.е. на 73,5%, что весьма существенно. Лечение препаратами вееролистной пальмы на протяжении 2 лет уменьшило выраженность обструктивных симптомов на 70%, а ирритативных – на 76,8%.

Качество жизни больных ДГПЖ через 2 года лечения улучшилось на 2,9 балла (69,1%) – с 4,2 ± 0,03 балла до 1,3 ± 0,02 балла. Максимальная скорость потока мочи у больных ДГПЖ через 2 года лечения возросла на 5,5 мл/с (на 37,7%) и увеличилась с 9,1 ± 0,4 мл/с до 14,6 ± 0,3 после лечения (p < 0,001). В результате лечения фитопрепаратами было выявлено уменьшение объема остаточной мочи с 48,6 ± 5,6 мл перед началом лечения до 25,4 ± 4,5 мл через 2 года терапии (p < 0,001).

Большое значение при изучении эффективности длительного применения препаратов вееролистной пальмы у больных ДГПЖ мы придавали изменению объема предстательной железы. Оказалось, что через 2 года непрерывного применения этих препаратов объем предстательной железы уменьшился у 190 (80,8%) больных из 235, остался на прежнем уровне у 38 (16,2%) больных и увеличился только у 7 (3,0%) пациентов. В среднем, спустя 2 года после приема фитопрепаратов было выявлено уменьшение объема предстательной железы с $53,2 \pm 2,6 \text{ см}^3$ до $40,9 \pm 3,5 \text{ см}^3$, т.е. на 23,1% ($p < 0,001$).

Длительные курсы лечения больных ДГПЖ препаратами вееролистной пальмы оказывают влияние на снижение степени инфравезикальной обструкции, подтверждением чему являются приведенные в табл. 2 данные.

Так, степень инфравезикальной обструкции по номограмме Шаффера снизилась через 2 года терапии от $2,6 \pm 0,09$ до $1,88 \pm 0,07$ ($p < 0,01$).

Несомненным преимуществом препаратов вееролистной пальмы является минимальное количество побочных реакций. Только 12 (2,8%) больных в начале курса лечения отмечали чувство тошноты после приема препарата натошак. Препараты не ухудшали сексуальную функцию больных.

При морфологическом изучении ткани предстательной железы, полученной путем многофокальной биопсии у 23 больных до начала приема препаратов вееролистной пальмы и после двухлетнего приема препарата оказалось, что после длительного лечения у них определялась редукция как эпителиальной, так и стромальной ткани. До приема препарата коэффициент эпителий/строма в среднем составил $1,06 \pm 0,13$, а после лечения – $0,73 \pm 0,19$ ($p < 0,05$), т.е. в ткани предстательной железы стало меньше железистой ткани, что свидетельствует о снижении пролиферативной активности железистых структур и атрофии эпителия с уменьшением эпителиально-железистых соотношений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Длительная (на протяжении двух лет) непрерывная терапия больных ДГПЖ препаратами вееролистной пальмы является эффективной в отношении как субъективных, так и объективных симптомов заболевания. Лечение препаратами вееролистной пальмы больных ДГПЖ вызывает достоверные изменения морфологической структуры предстательной железы, характеризующиеся снижением пролиферативной активности эпителия и межуточной ткани. Улучшение основ-

ных клинических параметров заболевания (IPSS, QOL, Qmax, R, V) при длительном приеме препаратов вееролистной пальмы выше у больных ДГПЖ с исходным объемом предстательной железы, превышающим 50 см^3 .

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препараты, содержащие липидостероловый экстракт вееролистной пальмы (пермиксон, простамол-уно, простаплант, простагут и др.), могут быть рекомендованы для лечения больных ДГПЖ с начальными или умеренно выраженными субъективными и объективными симптомами заболевания. Предпочтение следует отдавать длительному и непрерывному лечению больных ДГПЖ препаратами вееролистной пальмы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ткачук ВН, Аль-Шукри СХ, Лукьянов АЭ. Медикаментозное лечение больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Издательство СПбГМУ, СПб., 2000; 104
2. Ткачук ВН, Лукьянов АЭ. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Издательство Спецлит, СПб., 2003; 209
3. Лопаткин НА, ред. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. М., 1999; 216
4. Jehle C, Delos S, Gnirk O et al. Human prostatic steroid 5- α -reductase isoforms – a comparative study of selective inhibitors. *J Biochem Mol Biol* 1995; 54: 273 – 279
5. Paubert-Braquet M, Richardson F, Servent-Saez N et al. Effect of Serenoa repens extract on estradiol/testosterone induced experimental prostate enlargement in the rat. *Pharm Res* 1996; 34: 171 – 179
6. Bayne C, Grant E, Chapman K. Characterization of new co-culture model for BPH express 5- α -reductase type 1 and 2 the effect of Permixon on DTH formation. *J Urol* 1997; 157: 194
7. Пытель ЮА, Винаров АЗ. Этиология и патогенез гиперплазии предстательной железы. В: Лопаткин НА, ред. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. М.: 1999; 21–36
8. Аляев ЮГ, Винаров АЗ, Локшин КЛ, Спивак ЛГ. Пятилетний опыт лечения пермиксоном больных с гиперплазией предстательной железы. *Урология* 2002; (1): 23 – 25
9. Ткачук ВН, Аль-Шукри СХ, Александров ВП. Лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы препаратом простапланом. *Урология* 2002; (3): 16 – 20
10. Мазо ЕБ, Дмитриев ДГ. Клинический эффект применения препарата «простамол-уно» у больных ДГПЖ и хроническим простатитом. *Урология* 2001; (5): 38 – 40
11. Медведев АА. Экстракты *Serenoa repens* в лечении больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Автореф. дис. канд. мед. наук. М: 2001; 28
12. Bergess R, Senge T. Treatment of symptomatic PPH with sitosterol. *Brit J Urol* 2000; 85: 842 – 846
13. Wilt T. Phytotherapy. In: *Benign Prostatic Hyperplasia*. London: 2000; 39–56
14. Лукьянов АЭ. Медикаментозное лечение больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Автореф. дисс. д-ра мед. наук: СПб., 2003; 38
15. Abrams P, Griffiths D. The assessment of prostatic obstruction from urodynamic measurement and from residual urine. *Brit J Urol* 1979; 51: 129 – 134

Поступила в редакцию 09.01.2005 г.