

**И.А. Абоян, В.Э. Абоян, О.В. Зиньковская, В.А. Сснар**

Муниципальное лечебное профилактическое учреждение здравоохранения, КДЦ «Здоровье», г. Ростов-на-Дону

## Опыт применения препарата АФАЛА у пациентов с диагнозом доброкачественная гиперплазия простаты

**ВВЕДЕНИЕ.** Доброкачественная гиперплазия простаты (ДГП) является одним из самых распространенных заболеваний у мужчин пожилого возраста. Большинство пациентов с ДГП страдают от так называемых симптомов нижних мочевых путей, оказывающих порой значительное отрицательное влияние на качество их жизни. Сегодня лекарственная терапия ДГП направлена, в первую очередь, на ликвидацию беспокоящих пациента симптомов и представлена тремя группами препаратов: ингибиторы 5-альфаредуктазы, альфа-адреноблокаторы и фитотерапевтические средства.

Несмотря на достаточно высокую эффективность современных препаратов, применяющихся в лечении ДГП, у ряда пациентов не удается добиться желаемого эффекта и возникает необходимость выполнения оперативных вмешательств на предстательной железе. Кроме того, назначение вышеуказанных препаратов может сопровождаться рядом нежелательных эффектов, требующих отмены препарата.

Важным показателем в урологической практике является контроль уровня простатоспецифического антигена (ПСА). Внедрение в широкую лабораторную практику определения ПСА в сыворотке крови в значительной степени позволило улучшить диагностику рака предстательной железы.

ПСА является белком калликреинкининовой системы человека. Он вырабатывается железистым эпителием предстательной железы и периуретральными железами и участвует в образовании спермы. (Wong MC et al, 1979, Breul J., 1994). ПСА проявляет свойства химотрипсиновой сериновой протеазы и связывает инсулиноподобный фактор роста. Благодаря этим свойствам фермент способствует поддержанию агрегатного состояния спермы и обеспечения подвижности сперматозоидов (Григорьев М.Э. и др. 2001).

В то же время, поскольку ПСА является белком, и в норме вырабатывается предстательной железой,

он не является строго специфичным по отношению к раку предстательной железы. Повышение ПСА при заболеваниях предстательной железы связано с нарушением гистогематогенного барьера, представленного базальной мембраной железистого эпителия, базальным слоем клеток, интерстицием. Таким образом, при увеличении количества ПСА в сыворотке крови, связано с повышением его количества в интерстиции железы.

При этом, являясь протеолитическим ферментом, ПСА может усиливать процессы воспаления. А.В. Шангичев, М.И. Коган, И.И. Белоусов (2008) при определении биохимических маркеров воспаления при хроническом абактериальном простатите (ХАП) /синдроме хронической тазовой боли (СХТБ) отмечают, что развитие ХАП/СХТБ ст. IIIA происходит на фоне дисбаланса в системе «протеиназы-ингибиторы» и отмечают увеличение суммарной активности сериновых протеиназ в эякуляте (ОАЭА) на 65,38% ( $p < 0,001$ ).

В секрете простаты наблюдалось возрастание активности каллекреина и ОАЭА, суммарная активность сериновых протеиназ увеличилась в 8,92 ( $p < 0,001$ ).

По данным итальянских исследователей концентрация интерлейкин-8 (IL-8)-продуцирующих клеток в эякуляте позитивно коррелирует со шкалой симптомов и уровнем ПСА у пациентов с хроническим простатитом и ДГПЖ, что косвенно подтверждает участие ПСА в процессе воспаления. (Giuseppe Penna, Nicola Mondaini, и др. 2003).

Кроме того ПСА принимает активное участие в регуляции роста стромальных клеток простаты, и различные нарушения, связанные с продукцией ПСА и его распределением в железе и организме больного играют свою роль в развитии ДГП. Так же ПСА опосредовано принимает участие в процессе ангиогенеза, подавляя пролиферацию и формирование сосудистых структур.

Под влиянием ПСА происходит расщепление Lys-плазминогена до биологически активных фрагментов, сходных по биологической активности с ангиостатином: они подавляют пролиферацию и формирование сосудистых структур и эндотелия. Активность этих фрагментов сопоставима с активностью ангиостатина. (Heidtmann H.H. et al., 1999).

ПСА регулирует клеточную пролиферацию, стимулированную инсулиноподобным фактором роста (IGF), модулирует функции IGF в репродуктивной системе, изменяя взаимоотношение IGF и ингибиторов инсулиноподобного фактора роста (IGFBP-3) (Steven E. Oliver, 2003).

Таким образом, восстановление нормальной активности ПСА может оказаться наиболее физиологичным подходом к лечению ДГП.

В связи с этим был разработан препарат Афала, предназначенный для лечения ДГП. Препарат способствует замедлению атрофических процессов железистого эпителия, повышает в 3 раза содержание цинка в ткани простаты, в результате усиливается противовоспалительное действие ПСА и ускоряется восстановление функциональной активности простаты.

Препарат Афала входит в группу лекарств со сверхмалыми дозами антител и содержит антитела к простатоспецифическому антигену. В основе фармакологических свойств антител к ПСА лежит способность данного препарата стимулировать антипролиферативную и ангиостатическую активность ПСА.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В исследование был включен 41 пациент с диагнозом доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Средний возраст составил  $61,4 \pm 4,7$  лет (56–74 года). Критериями исключения были: возраст менее 45 лет и более 75 лет, умеренно выраженные симптомы заболевания. Объем предстательной железы менее 25 мл, максимальная скорость потока более 15 мл/сек и менее 5 мл/сек. Также исключались пациенты, перенесшие в прошлом операции на предстательной железе или мочевом пузыре, с нейрогенными расстройствами, с опухолевыми заболеваниями мочеполовой системы, с объемом остаточной мочи более

150 мл и другими стандартными для клинических исследований критериями исключения.

Всем пациентам проводилось трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) предстательной железы с определением объема органа, измерение количества остаточной мочи. выполнялась урофлоуметрия, определялся уровень ПСА и предлагалось заполнить стандартную анкету IPSS-QOL. Кроме того, контролировались показатели крови и биохимические показатели.

Всем пациентам была назначена терапия препаратом Афала в дозе 2 таблетки 2 раза в день. Курс лечения составил 3 месяца. Субъективная оценка состояния пациентов проводилась с помощью опросника IPSS-QOL на 1, 3, и 7 неделях исследования и после окончания приема препарата, все остальные исследования выполнялись до начала приема препарата и после завершения курса терапии.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Средний объем предстательной железы у пациентов, включенных в исследование, составил  $52,8 \pm 17,8$  мл, объем остаточной мочи до начала исследования в среднем составил  $30,6 \pm 14,5$  мл. Уровень ПСА был  $4,35 \pm 2,52$  нг/мл; у всех пациентов с уровнем ПСА более 4 нг/мл ранее выполнялась пункционная трансректальная биопсия предстательной железы, и диагноз рака простаты был отвергнут. Средняя максимальная скорость мочеиспускания ( $Q_{max}$ ) составила  $9,8 \pm 2,1$  мл/сек. Все показатели отражены в таблице 1.

При субъективной оценке состояния средний бал IPSS составил 13,2; QOL – 4,6 баллов. Таким образом, большая часть включенных в исследование пациентов имела умеренно выраженную обструктивную симптоматику при относительно невысоком качестве жизни.

Наблюдение за выраженностью симптомов по шкале IPSS показывает планомерное снижение беспокойства больных с одновременным повышением качества жизни QOL (табл. 2). Так после завершения курса лечения препаратом Афала рост качества жизни составил 2,6 баллов по QOL (4,6–2 балла,  $p < 0,05$ ), а показатели IPSS уменьшились на 6,7 балла (13,2–6,5 баллов,  $p < 0,1$ ).

**Таблица 1. Изменение показателей в ходе лечения**

Показатель	Исходные значения	После курса лечения
Объем простаты	$52,8 \pm 17,8$ мл	$49,8 \pm 16,4$ мл ( $p < 0,01$ )
$Q_{max}$	$9,8 \pm 2,1$ мл/сек	$13,8 \pm 3,7$ мл/сек ( $p < 0,1$ )
ПСА	$4,35 \pm 2,52$ нг/мл	$3,51 \pm 2,2$ нг/мл ( $p > 0,4$ )
Объем остаточной мочи	$30,6 \pm 14,5$ мл	$6 \pm 4,8$ мл

Таблица 2. Динамика показателей IPSS-QOL

Исходные		Через 1 нед		Через 3 нед		Через 1,5 мес		Через 3 мес	
IPSS	QOL	IPSS	QOL	IPSS	QOL	IPSS	QOL	IPSS	QOL
13,2	4,6	12,3	4,5	10,1	3,3	8,3	2,	6,5	2

Объективные показатели также показали некоторое улучшение. Так, среднее количество остаточной мочи снизилось до  $6 \pm 4,8$  мл. Уровень ПСА уменьшился до  $3,51 \pm 2,2$  нг/мл, однако разница оказалась недостоверной ( $p > 0,4$ ). Qmax выросла с  $9,8 \pm 2,1$  мл/сек до  $13,8 \pm 3,7$  мл/сек ( $p < 0,1$ ). Объем предстательной железы снизился незначительно – с  $52,8 \pm 17,8$  мл до  $49,8 \pm 16,4$  мл ( $p < 0,01$ ).

В ходе исследования ни у одного пациента не отмечалось никаких нежелательных эффектов. Все пациенты, включенные в исследование, завершили его.

**ОБСУЖДЕНИЕ.** Проведенное нами клиническое исследование показало эффективность применения Афалы у пациентов с ДГП. Отмечалось достоверное улучшение уродинамических показателей, снижение количества остаточной мочи. Объем предстательной железы уменьшался незначительно, но с высокой достоверностью данных. По нашему мнению, изменение размеров простаты при применении препарата Афала не связано с процессами склерозирования, как это происходит при назначении пациентам ингибиторов 5-альфаредуктазы, а основано на уменьшении отека стромы железы в связи с ингибиторным воздействием на находящийся в интерстиции ПСА и снижение его патологического протеолитического воздействия на ткани.

С этим же фактом можно связать и увеличение Qmax. Однако механизмы воздействия препаратов на скорость мочеиспускания у пациентов с ДГП еще не до конца изучены. В литературе имеются сведения о повышении количества ПСА, выделяемого с мочой у больных с ДГП. Возможно, эффект Афалы связан не только с воздействием на ПСА простаты, но и с улучшением трофики мочевого пузыря и его функции. По этим же причинам у пациентов, принимавших Афалу, отмечается снижение количества остаточной мочи.

Самым большим достижением применения Афалы у пациентов с ДГП можно считать значительное достоверное повышение качества их жизни, которое по показателям QOL возросло с 4,6 баллов до начала лечения до 2 баллов после трехмесячного курса тера-

пии. Вместе с тем значительно улучшилась и субъективная оценка состояния пациентами – индекс IPSS уменьшился в 2 раза.

Примечательным является тот факт, что применение препарата Афала не оказывало заметного воздействия на уровень сывороточного ПСА. Несмотря на то, что в нашем исследовании уровень ПСА в сыворотке у пациентов незначительно снизился после курса терапии, разница эта была недостоверной. Это является положительным моментом, так как пациенты с ДГП нуждаются в динамическом контроле ПСА в рамках скрининга рака предстательной железы и влияние принимаемых препаратов на уровень ПСА (каким, например, обладают ингибиторы 5-альфаредуктазы) может маскировать патологические процессы, возникающие в предстательной железе.

Важным моментом, на наш взгляд, является тот факт, что ни у одного пациента не отмечалось нежелательных эффектов. Также никто из пациентов не отказался от приема препарата до завершения исследования, что говорит не только о высокой безопасности препарата, но и о достаточном удобстве его применения.

Необходимо отметить удовлетворенность пациентов назначенной терапией. По субъективной оценке пациентов качество их жизни улучшилось в два раза. При этом значимый эффект терапии отмечен через 3 недели после начала курса

Таким образом, препарат Афала, содержащий сверхмалые дозы антител к простатическому специфическому антигену, является препаратом выбора для консервативной терапии ДГПЖ 1–2 ст., с умеренно выражено выраженными нарушениями мочеиспускания, учитывая быстрое устранение ирритативной симптоматики и хорошей переносимости лечения.

Более того, проведенное нами исследование показало, что препарат высоко безопасен и может широко применяться у пациентов, которым необходим динамический контроль ПСА.