

# Афала в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы

**А.В. Мартюшев-Поклад, К.В. Савельева, М.В. Качанова, Ю.Л. Дугина, С.А. Тарасов, О.И. Эпштейн, С.А. Сергеева**

## Введение

Лекарственные средства, применяемые в настоящее время для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), имеют две основные молекулярные мишени: это 5-альфа-редуктаза и альфа-адренорецепторы нижних мочевыводящих путей. Применение ингибиторов 5-альфа-редуктазы, наиболее эффективное при выраженной гиперплазии (большом объеме) простаты, практически не влияет на клинические симптомы ДГПЖ в течение первых 3-4 месяцев лечения, однако значительно улучшает долгосрочный прогноз течения заболевания. Альфа-адреноблокаторы, практически не влияя на саму ткань простаты, эффективно воздействуют на динамический компонент обструкции и достаточно быстро облегчают клинические симптомы ДГПЖ. При этом клинические симптомы (общий балл опросника IPSS – International Prostate Symptom Score) улучшаются на 20-50%, а показатели уродинамики – на 20-30% (Madersbacher S, et al., 2004). Применение альфа-адреноблокаторов может обеспечивать быстрое улучшение симптомов на 20–50% улучшение уродинамики (скорость потока мочи) на 20–30%.

Из фитотерапевтических препаратов наиболее изучен экстракт *Serepoa repens*, который, по данным ряда исследований, не уступает по эффективности финастериду (Wilt T, 2004).

Мишень *S. repens* не определена, его эффекты считаются многокомпонентными (обмен холестерина, антиэстрогенный и антиандрогенный, противовоспалительный эффекты и др.).

Интересной молекулярной мишенью при ДГПЖ является простатоспецифический антиген – ПСА (Balk SP, 2003; Diamandis EP, 2000). Выявлено, что эта сериновая протеаза, экспрессия которой регулируется андрогенами, обладает антиангиогенной активностью (Fortier AH, 1999), а также участвует в регуляции роста стромальных клеток простаты (Sutkowski DM, 1999).

При ДГПЖ отмечается активная реакция иммунной системы на ПСА, которая может быть как фактором патогенеза, так и «свидетелем» других процессов (Zisman A, 1995, 1999).

Таким образом, в целом роль ПСА в патогенезе ДГПЖ неоднозначна и требует дальнейшего исследования.

Компанией «Материя Медика Холдинг» (Россия) разработан препарат Афала, активным компонентом которого являются поликлональные кроличьи антитела к ПСА (сверхмалые дозы для перорального применения). В доклинических исследованиях препарат снижал выраженность острого и хронического асептического воспаления простаты (Боровская Т.Г., 2002), а также уменьшал выраженность гиперплазии простаты в условиях гиперпролактинемии, вызванной сульпиридом (неопубликованные данные). Механизм действия препарата, предположительно, заключается в модификации функциональной активности эндогенного ПСА, измененной в условиях ДГПЖ.

В настоящей статье суммированы результаты двух контролируемых рандомизированных параллельных исследований эффективности и безопасности афалы при ДГПЖ (Павлов В.Н. и др., 2005; Петров В.И. и др., 2006; Martyshev-Poklad A. et al, 2005; Юрмазов З.А. и др., 2005).

## Материалы и методы

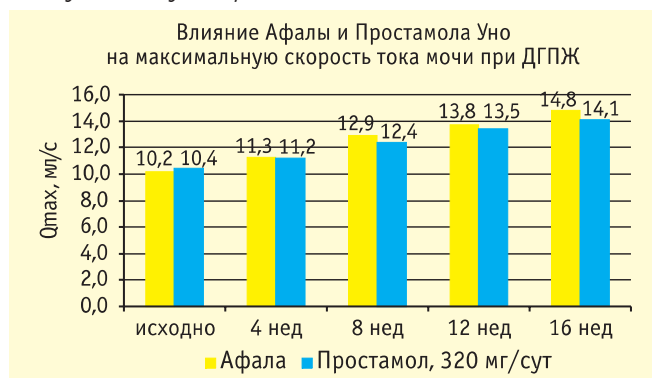
Каждое из двух исследований было проведено в различных клинических центрах (в городах Волгоград, Уфа, Томск, Москва) по сходному дизайну. Исследования проводились в следующих учреждениях: Волгоградский государственный медицинский университет, Башкирский государственный медицинский университет, НИИ фармакологии Томского научного центра СО РАМН, 32-й Центральный Военно-морской клинический госпиталь. Пациенты включались в группы афалы, плацебо или открытую группу сравнения. После 4 недель плацебо-контролируемой фазы группу афалы раскрывали, и далее исследование проходило как открытое сравнительное рандомизированное с активным препаратом сравнения. Общая продолжительность лечения составила 16 недель.

В исследование включались пациенты 40-70 лет с умеренно выраженными симптомами хронического заболевания простаты – ДГПЖ I-II стадии (общий балл IPSS 9-25), у которых диагноз был подтвержден трансректальным ультразвуковым исследованием (ТРУЗИ), с объемом простаты >25 см<sup>3</sup>, Q<sub>max</sub> (максимальная скорость потока мочи) 5-15 мл/с, давшие письменное информированное согласие. Основные критерии исключения: предшествующие хирургические вмешательства на предстательной железе или мочевом пузыре; объем остаточной мочи более 150 мл; подозрение на рак предстательной железы; уровень ПСА в сыворотке более 4 нг/мл и др.

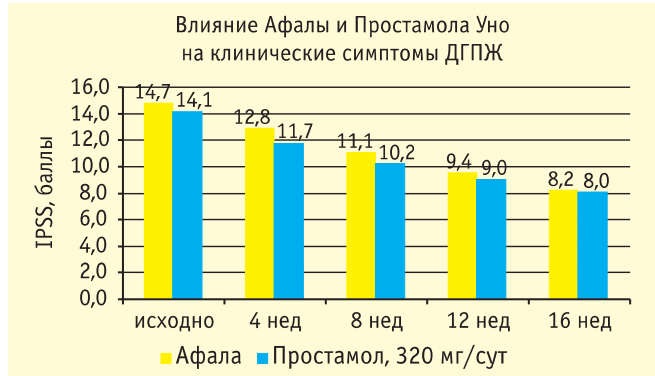
Пациенты получали афалу (16 недель) или плацебо (4 нед) в форме таблеток для рассасывания во рту – по 2 таблетки 4 раза в сутки. В параллельной открытой группе сравнения пациенты получали активный препарат, содержащий экстракт *Serepoa repens* (простамол уно, 320 мг/сутки).

В ходе последующих визитов (4, 8, 12 и 16 недель) оценивали выраженность симптомов заболевания (общий балл IPSS – International Prostate Symptom Score), специфическое качество жизни (интегральный вопрос IPSS), уродинамику методом урофлоуметрии, а также проводили ТРУЗИ простаты и оценивали сыво-

**Рис. 1.** Влияние терапии афалой и простамолом уно на максимальную объемную скорость потока мочи



**Рис. 3.** Влияние терапии афалой и простамолом уно на выраженность симптомов заболевания (значение суммарного балла IPSS)



роточный ПСА. На каждом визите фиксировали наличие нежелательных явлений. Общий анализ крови и мочи, а также уровень глюкозы и креатинина в сыворотке оценивались до и после исследования.

Критериями эффективности проводимой терапии являлось уменьшение выраженности симптомов заболевания, улучшение уродинамических показателей, а также повышение качества жизни пациентов на фоне лечения.

**Результаты**

Всего в двух исследованиях принял участие 241 пациент с ДГПЖ I-II стадии, из которых 132 прошли курс лечения афалой, 54 – курс лечения простамолом уно и 55 составили группу контроля, получавшую плацебо.

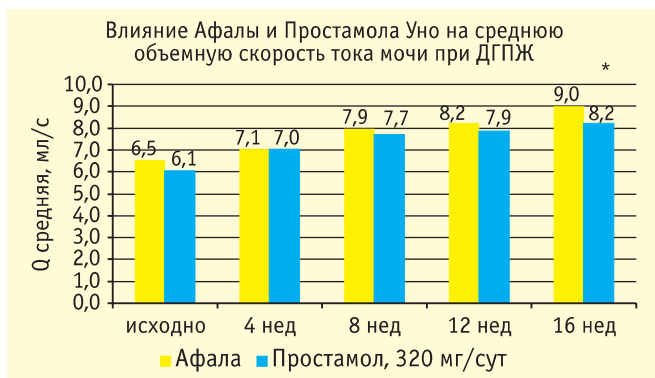
Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 63,5±0,49 лет.

В обоих исследованиях уже через 4 недели после начала лечения показатели эффективности афалы достоверно отличались от группы плацебо – как по клиническим проявлениям ДГПЖ, так и по уродинамике. В группе плацебо снижение IPSS составило 0,9±0,4 балла, Qmax не изменилось. В группе афалы через 4 недели лечения снижение IPSS составило 1,9±0,3 балла, Qmax повысился на 13,3±2,4%.

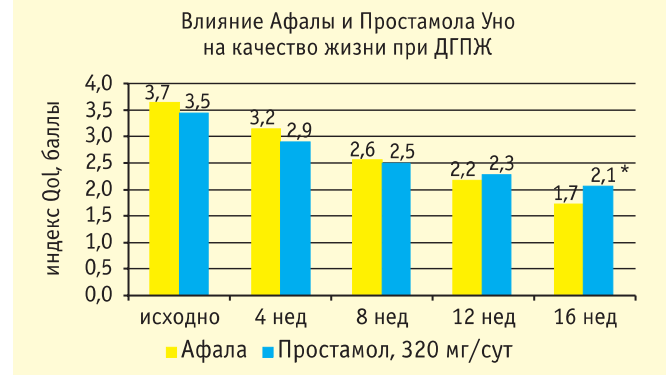
Результаты 16-недельной открытой сравнительной части исследования представлены на рисунках 1-4. Оба препарата значительно снизили общий балл IPSS: более чем на 40% к 16 неделе, при этом у половины пациентов IPSS снизился ниже 8 (уровень, при котором фармакотерапия может не проводиться). Улучшение уродинамики (Qmax) в группе афалы составило 45%, в группе простамолу – 36%. Улучшение качества жизни (вопрос о качестве жизни в IPSS) было также несколько более выраженным в группе афалы.

Кроме того, по результатам ТРУЗИ, в группе афалы к окончанию лечения наблюдалось достоверное уменьшение объема ос-

**Рис. 2.** Влияние терапии афалой и простамолом уно на среднюю объемную скорость потока мочи



**Рис. 4.** Влияние терапии афалой и простамолом уно на качество жизни пациентов (значение индекса QoL)



\* – отличие от группы сравнения достоверно, p<0.05

таточной мочи (с 31,0±3,2 до 12,9±1,7 мл, p<0,001) и небольшое, но достоверное уменьшение объема простаты (с 44,6±1,3 до 41,9±1,3 см<sup>3</sup>, p<0,01).

Назначение Афалы в дозе 8 таблеток в сутки в течение 16 недель было безопасным для пациентов с ДГПЖ I-II стадии. При приеме препарата не было зарегистрировано ни одного случая возникновения нежелательных явлений, связанных с приемом афалы. Показатели общего анализа крови, общего анализа мочи и биохимического анализа крови находились в пределах нормальных значений как перед началом лечения, так и к его окончанию.

У пациентов, принимавших Афалу, уровни общего и свободного ПСА в сыворотке крови не только сохранялись в пределах нормальных значений (менее 4 нг/мл), но даже несколько снижались – на 17,6% и 21,7% соответственно. Коэффициент ПСА<sub>свободный</sub>/ПСА<sub>общий</sub> на фоне лечения Афалой не изменялся, оставаясь в пределах нормальных значений. В группе простамолу содержание ПСА в сыворотке не изменялось.

Таким образом, как показали результаты двух контролируемых рандомизированных клинических исследований, Афала является эффективным и безопасным средством для лечения пациентов с ДГПЖ I-II стадии.

Назначение препарата положительно влияет на клинические симптомы заболевания (прежде всего, симптомы нарушения мочеиспускания), на показатели уродинамики, а также на объем простаты и объем остаточной мочи. Влияние Афалы на уровень ПСА в сыворотке косвенно указывает на патогенетический характер действия препарата.

Представляется перспективным более длительное контролируемое исследование влияния Афалы на прогноз течения ДГПЖ.

**Литература**

- Боровская Т.Г., Фомина Т.И., Лоскутова О.П., Баранова О.В., Сергеева С.А., Мартюшев А.В., Эпштейн О.И. Антитела к простатоспецифическому антигену в сверхмалых дозах: влияние на морфологическое и функциональное состояние предстательной железы крыс // Бюлл. эксп. биол. мед. – 2002. – Прил. 4. – С.104-106.
- Мартюшев-Поклад А.В., Петров В.И., Павлов В.Н., Казихируров Р.А., Савельева К.В., Дугина Ю.Л., Эпштейн О.И., Сергеева С.А. Новый российский препарат пероральных антител для лечения ДГПЖ: первые данные контролируемого клинического исследования. // Материалы 2-й Всероссийской конференции «Мужское здоровье». – Москва, 19-21.10. 2005 г. - С.290-291.
- Павлов В.Н., Казихируров Р.А., Пушкарев А.М. Изучение клинической эффективности и безопасности препарата Афала в качестве средства лече-

- ния больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. // Тез. докл. XII Российского Национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва, 18-22.04. 2005 г – С.503.
4. Павлов В.Н., Мартюшев-Поклад А.В., Казихинов Р.А., Сергеева С.А. Клиническая эффективность Афалы – нового препарата для лечения ДГПЖ: данные сравнительного исследования // Тез. докл. Пятой международной конференции «Клинические исследования лекарственных средств». – М. – 2005. – С.126-127.
5. Петров В.И., Павлов В.Н., Савельева К.В., Фролов М.Ю., Пушкарев А.М., Мухин А.Б., Казихинов Р.А., Тарасов С.А., Мартюшев-Поклад А.В., Сергеева С.А., Эпштейн О.И. Сравнительное исследование эффективности препарата Афала в терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы. // Тез. докл. XIII Российского Национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва, 3-7.04. 2006 г. - С.437.
6. Юрмазов З.А., Савельева К.В., Дугина Ю.Л., Сергеева С.А., Удут В.В. Афала – новое средство терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы. // Тез. докл. Пятой Международной конференции «Клинические исследования лекарственных средств». – Москва, 13-14.10.2005. – С.166-168.
7. Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ. Biology of prostate-specific antigen. J Clin Oncol. 2003 Jan 15;21(2):383-91.
8. Diamandis EP. Prostate-specific antigen: a cancer fighter and a valuable messenger? Clin Chem. 2000 Jul;46(7):896-900.
9. Fortier A.H., Nelson B.J., Grella D.K. et al. Antiangiogenic activity of prostate-specific antigen. // J. Natl. Cancer Inst. 1999. Vol. 91. P. 1635–1640.
10. Heidtmann H.H., Nettelbeck D., Mingels A. et al. Generation of angiostatin-like fragments from plasminogen by prostate-specific antigen. // Br. J. Cancer. 1999. Vol. 81, N 8. P. 1269–1273.
11. Madersbacher S, Alivizatos G, Nordling J, Sanz CR, Emberton M, de la Rosette JJ. EAU 2004 guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines). Eur Urol. 2004 Nov;46(5):547-54.
12. Martyushev-Poklad A., Petrov V., Dugina J., Epstein O., Sergeeva S. A Novel Oral Antibody Therapeutic for Treatment of BPH: Primary Findings of a Controlled Clinical Trial. / In: Proceedings of the VIIIth International Congress of Andrology (Sae – Chul Kim, Grootegoed J.A., Chemes H.E. eds), Medimond, Bologna, Italy, 2005. – P.183-188
13. Sutkowski D.M., Goode R.L., Baniel J. et al. Growth regulation of prostatic stromal cells by prostate-specific antigen. // J. Natl. Cancer Inst. 1999. Vol. 91. P. 1663–1669.
14. Zisman A, Lindner A, Zisman E, Lindner U, Mozes E. Prostate-specific antigen induces proliferation of peripheral blood lymphocytes and cytokine secretion in benign prostate hypertrophy patients. Eur Urol. 1999 Sep;36(3):258-65.
15. Zisman A, Zisman E, Lindner A, Velikanov S, Siegel YI, Mozes E. Autoantibodies to prostate specific antigen in patients with benign prostatic hyperplasia. J Urol. 1995 Sep;154(3):1052-5.

