

© С.Ю.Боровец, А.Г.Горбачев, С.Х.Аль-Шукри, М.А.Рыбалов, 2015
УДК 616.65-007.61-08:577.17

С.Ю. Боровец¹, А.Г. Горбачев¹, С.Х. Аль-Шукри¹, М.А. Рыбалов¹

К ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОМУ ОБОСНОВАНИЮ КУРСОВОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕПТИДНЫМИ БИОРЕГУЛЯТОРАМИ БОЛЬНЫХ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹Кафедра урологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

S.Ju. Borovets¹, A.G. Gorbachev¹, S.H. Al-Shukri¹, M.A. Rybalov¹

TO PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF PEPTIDE BIOREGULATORS TREATMENT COURSES IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

¹Department of Urology Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: уточнить клиническую целесообразность, а также оптимальную кратность и продолжительность повторных курсов лечения больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) простатиленом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** под наблюдением было 56 больных с ДГПЖ в возрасте от 51 до 89 лет. У 22 из них была I стадия болезни (по классификации F. Guyon) и у 34 – II стадия. В качестве лечебного средства мы использовали простатилен в ректальных свечах, содержащих 30 мг препарата и 90 мг димексида (в качестве проводника). На курс лечения назначали 15 свечей. Курсы лечения простатиленом проводили каждые три месяца – всего четыре курса в течение одного года. Обследование включало в себя пальцевое и ультразвуковое исследование предстательной железы, урофлоуметрию с оценкой максимальной скорости потока мочи. Качество мочеиспускания оценивали с помощью опросников и выражали суммой баллов по шкале IPSS. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** в ходе первого курса лечения у больных уменьшилась частота мочеиспускания с $9,4 \pm 1,4$ до $5,3 \pm 1,1$ раз в сутки ($p < 0,05$), объем остаточной мочи в мочевом пузыре сократился более чем в полтора раза, а максимальная скорость потока мочи возросла с $7,9 \pm 2,5$ до $17,8 \pm 1,7$ мл/с ($p < 0,001$). Через 1 год от начала лечения у обследованных больных достоверно увеличилась максимальная скорость мочеиспускания, и уменьшился объем остаточной мочи по сравнению с исходными показателями. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** при лечении больных с ДГПЖ органопрепаратами предстательной железы наиболее рациональным следует считать применение их в небольших разовых дозах (5–10 мг на инъекцию или до 30 мг на ректальную свечу) короткими курсами продолжительностью 5–15 дней с интервалом 3–4–6 мес.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, пептиды, простатилен, патогенез, курсовое лечение.

ABSTRACT

The AIM: to clarify the clinical utility and optimal multiplicity and duration of repeated courses of prostatilen treatment in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH). **PATIENTS AND METHODS:** We observed 56 patients with BPH aged from 51 to 89 years. 22 of them had the 1st stage of the disease (according to the classification by F. Guyon) and 34 patients - 2nd stage. As a therapeutic agent we used prostatilen in rectal suppositories containing 30 mg with 90 mg Dimexidum (as a conductor). For the course of treatment 15 suppositories were given. Prostatilen treatment was performed every three months - all four courses in one year. The survey included DRE, prostate ultrasound, uroflowmetry with the assessment of the maximum urinary flow rate. Urination quality was evaluated using questionnaires and counted as a sum score by IPSS. **RESULTS:** During the first course of treatment in patients with decreased frequency of urination with $9,4 \pm 1,4$ to $5,3 \pm 1,1$ times a day ($p < 0,05$), the amount of residual urine in the bladder was reduced by more than half, and maximum urinary flow rate increased from $7,9 \pm 2,5$ to $17,8 \pm 1,7$ ml/sec ($p < 0,001$). After a year from start of the treatment the examined patients showed significantly increased maximum speed of urination, and residual urine volume decreased compared with baseline. **CONCLUSIONS:** The treatment of patients with BPH with prostate gland preparations should be considered the most efficient by using small unit doses (5-10 mg per injection or 30 mg rectal suppositories) in short courses of 5-15 days with intervals of 3-4-6 months.

Key words: benign prostatic hyperplasia, peptides, prostatilen, pathogenesis, treatment course.

ВВЕДЕНИЕ

Благодаря свойству пептидов предстательной железы ингибировать тромбоцитарно-сосудистый

механизм гемостаза, оказывать иммуномодулирующее и противовоспалительное действие и регулировать пролиферацию и дифференцировку клеток «родного» органа [1–5], они (сампрост, простатилен, витапрост, уропрост) широко применяются при лечении больных с доброкачественной гипер-

Боровец С.Ю. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17. Отдел урологии, НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. Тел.: +7 911 299-46-05; e-mail: sborovets@mail.ru

плазией предстательной железы (ДГПЖ). Отмечено кумулятивное действие пептидных препаратов, продолжающееся после окончания лечения еще несколько месяцев. Однако вопрос о необходимой и достаточной (ежедневной и курсовой) дозе и продолжительности лечения органолекарствами предстательной железы при ДГПЖ до сих пор не решен.

Рекомендуемая различными авторами продолжительность лечения колеблется от 5–10 дней до одного и даже двух месяцев, а разовая доза при ежедневном введении – от 5–10 до 50–100 мг.

Исходя из представления о том, что физиологические реакции, запускаемые экзогенными пептидами, вводимыми даже в минимальных дозах, продолжаются до 4–6 мес [6, 7], мы провели специальное исследование с целью уточнить клиническую целесообразность, а также оптимальную кратность и продолжительность повторных курсов лечения больных с ДГПЖ простатиленом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением были 56 больных с ДГПЖ в возрасте от 51 до 89 лет. У 22 из них была I стадия болезни (по классификации F. Guyon) и у 34 – II стадия. При первичном обращении они предъявляли жалобы на наличие умеренно выраженных обструктивных и ирритативных симптомов (затруднение и учащение мочеиспускания, императивные позывы, ночное мочеиспускание, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря). Количество остаточной мочи в мочевом пузыре у больных с ДГПЖ II стадии до начала лечения составило $120,4 \pm 16,5$ мл.

В исследовании не участвовали лица с признаками нестабильности детрузора и цифрами ПСА выше 4 нг/мл.

В качестве лечебного средства мы использовали простатилен в ректальных свечах, содержащих 30 мг препарата и 90 мг димексида (в качестве проводника). На курс лечения назначали 15 свечей.

Больные самостоятельно устанавливали их после очистительной клизмы один раз в сутки перед сном. Каких-либо других препаратов для лечения ДГПЖ в этот период они не принимали.

Максимальный период наблюдения за больными составил один год.

Курсы лечения простатиленом проводили каждые три месяца – всего четыре курса в течение одного года.

Перед началом лечения, непосредственно по окончании первого курса лечения, а в дальнейшем каждые три месяца (в том числе и по окончании годового цикла) проводили комплексное обследование больных. Оно включало в себя пальцевое и ультразвуковое исследование предстательной железы, урофлоуметрию с оценкой максимальной скорости потока мочи. Качество мочеиспускания оценивали с помощью опросников и выражали суммой баллов по шкале IPSS.

Кроме того, нас интересовала реакция артериального давления и частоты сердечных сокращений на лечение простатиленом, а также совместимость его с лекарственными препаратами, которые больные принимали по поводу сопутствующих болезней.

Статистический анализ материала выполнен с использованием стандартных пакетов прикладных статистических программ (Statistica for Windows v.6.0, «StatSoft»). Данные представлены в виде средней арифметической \pm ошибка средней. Для оценки междугрупповых различий применяли t-критерий Стьюдента. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

После первого курса лечения все больные отметили уменьшение выраженности дизурии и улучшение самочувствия. Субъективно и объективно это проявлялось заметным усилением струи мочи и

Таблица 1

Клинические показатели больных с ДГПЖ до и после лечения простатиленом

Показатели	До лечения	После 1-го курса лечения	Через 1 год после начала лечения
Сумма баллов по шкале IPSS	$17,1 \pm 2,6^1$	$10,3 \pm 2,3$	$7,5 \pm 1,5$
Число мочеиспусканий в сутки	$9,4 \pm 1,4$	$8,4 \pm 2,3$	$5,3 \pm 1,1$
Объем остаточной мочи, мл	$120,4 \pm 16,5^2$	$65,4 \pm 8,5$	$21,6 \pm 8,9$
Максимальная скорость мочеиспускания, Qmax, мл/с	$7,9 \pm 2,5^3$	$12,3 \pm 3,5$	$17,8 \pm 1,7$
Объем предстательной железы, см ³	$56,3 \pm 11,2$	$53,6 \pm 9,2$	$47,2 \pm 8,6$

Примечание. 1 – различия показателей суммы баллов по шкале IPSS достоверны: до и после 1-го курса лечения ($p < 0,05$), до и через 1 год после лечения ($p < 0,05$); 2 – различия показателей объема остаточной мочи достоверны: до и после 1-го курса лечения ($p < 0,05$); до и через 1 год после лечения ($p < 0,001$); 3 – различия показателей максимальной скорости мочеиспускания достоверны до и после 1-го курса лечения ($p = 0,02$); до и через 1 год после лечения ($p < 0,05$).

уменьшением частоты мочеиспускания. Динамика клинических показателей обследованных больных с ДГПЖ в процессе годичного цикла лечения простатиленом приведена в табл. 1.

Субъективное улучшение, отмечавшееся больными после лечения простатиленом, было связано с существенным увеличением максимальной скорости потока мочи и уменьшением объема остаточной мочи. Одновременно уменьшились частота мочеиспускания и объем предстательной железы. Клиническое улучшение подтверждалось достоверным уменьшением суммы баллов по Международной шкале IPSS.

Кумуляция благоприятных субъективных впечатлений после проведенного лечения продолжалась до каждого следующего курса.

Интенсивность обратного развития обструктивной и ирритативной симптоматики была более ярко выражена в ходе первого курса лечения. Такой эффект мы связываем с подавлением активности воспалительных изменений, присутствовавших в предстательной железе к началу лечения. При этом частота мочеиспускания уменьшилась с $9,4 \pm 1,4$ до $5,3 \pm 1,1$ раз в сутки ($p < 0,05$), объем остаточной мочи в мочевом пузыре сократился более чем в полтора раза, а максимальная скорость потока мочи возросла с $7,9 \pm 2,5$ до $17,8 \pm 1,7$ мл/с ($p < 0,001$). Контрольное обследование через 1 год от начала лечения показало продолжение отчетливо выраженной обратной динамики клинических симптомов.

Через 1 год от начала лечения у обследованных больных достоверно увеличилась максимальная скорость мочеиспускания и уменьшился объем остаточной мочи по сравнению с исходными показателями. Другими словами, при проведении больным с ДГПЖ пульсового лечения простатиленом мы получили положительные результаты, которые подтверждают патогенетическую обоснованность предложенной тактики (короткие курсы лечения небольшими дозами).

За период наблюдения среди обследованных больных не было ни одного эпизода острой задержки мочи, гематурии или увеличения объема остаточной мочи, ни разу не возникло необходимости в проведении хирургической операции кому-либо из наблюдавшихся больных. Не было и нежелательных изменений биохимических показателей крови или случаев несовместимости с другими препаратами, которые больные принимали по поводу сопутствующих болезней внутренних органов. Никто из больных ни разу не отметил проявления нежелательных реакций на введение простатилена. Артериальное давление и частота сердечных

сокращений в процессе лечения оставались у них неизменными.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как объяснить, что после отмены тамсулозина, ипертрофана и других современных высокотехнологичных препаратов симптомы болезни возвращаются, а после окончания лечения простатиленом, уропростом и другими органическими препаратами предстательной железы их терапевтический эффект сохраняется и даже продолжает накапливаться? Ответ на этот вопрос можно найти в сформулированном представлении о пептидном каскаде [6].

Дело в том, что каждый экзогенный пептид имеет свой спектр биологической активности, определяемый его непосредственным действием и способностью индуцировать выход эндогенных регуляторов, в том числе других регуляторных пептидов. Поэтому после введения экзогенных пептидов в организме высвобождаются все новые и новые порции эндогенных регуляторов, в том числе и пептидов, которые могут стать индукторами следующей группы пептидов. Таким образом, формируется цепной, точнее, каскадный процесс. Другими словами, запускается цепная реакция, или регуляторный пептидный каскад. Этот каскад (цепная реакция) продолжается до 4–6 мес.

Процессинг пептидов обладает значительной гибкостью и позволяет в короткие сроки в нужном месте образовывать необходимое количество требуемых регуляторных пептидов. Он и обеспечивает не только сохранение, но и накопление достигнутого благоприятного эффекта на протяжении всего этого (3–4–6 мес) времени после проведенного непродолжительного (одна – три недели) курса лечения небольшими дозами препарата. При этом стимулируются (в рамках свойств конкретного пептида) необходимые организму реабилитационные процессы и поддерживается их активность.

Очевидно, что ни α_1 -адреноблокаторы, ни ингибиторы 5- α -редуктазы, ни фитопрепараты, ни полиеновые антибиотики и другие препараты, применяемые при лечении больных с ДГПЖ, подобным свойством не обладают.

Уместно еще раз подчеркнуть, что конечный результат действия пептидных биорегуляторов не усиливается при увеличении количества введенного в организм экзогенного препарата (в исследованных пределах), поскольку для каждого из них существует определенная граница, после которой увеличение дозы пептида уже не вызывает усиления клинического эффекта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при лечении больных с ДГПЖ органопрепаратами предстательной железы наиболее рациональным следует считать применение их в небольших разовых дозах (5–10 мг на инъекцию или до 30 мг на ректальную свечу) короткими курсами продолжительностью 5–15 дней с интервалом 3–4–6 мес.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Хавинсон ВХ, Кузник БИ, Рыжак ГА. Пептидные биорегуляторы — новый класс геропротекторов. Сообщение 1. Результаты экспериментальных исследований. *Успехи геронтол* 2012; 25(4): 696-798 [Havinson VX, Kuznik BI, Ryzhak GA. Peptidnye bioreguljatory — novyj klass geroprotektorov. Soobshhenie 1. Rezul'taty jeksperimental'nyh issledovanij. *Uspehi gerontol.* 2012; 25(4): 696-798].
2. Кузник БИ. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита: Экспресс-издательство, 2010; 832 [Kuznik BI. Kletochnye i molekularnye mehanizmy reguljaciei sistemy gemostaza v norme i patologii. Chita: Jekspress-izdatel'stvo, 2010; 832].
3. Аль-Шукри СХ, Кузьмин ИВ. Опыт применения комплекса пептидов предстательной железы «уропрост» у больных с хроническим простатитом. *Материалы Пленума правления Российского общества урологов* (Краснодар, 29 сентября —

1 октября 2010). Краснодар, 2010; 324 – 325 [Al'-Shukri SH, Kuz'min IV. Opyt primeneniya kompleksa peptidov predstatej'noj zhelezy «uroprost» u bol'nyh s hronicheskim prostatitom. *Materialy Plenuma pravlenija Rossijskogo obshhestva urologov* (Krasnodar, 29 sentjabrja — 1 oktjabrja 2010). Krasnodar, 2010; 324 – 325].

4. Аль-Шукри СХ, Бобков ЮА, Горбачев АГ и др. Наш опыт применения простатилена в урологии. *Урология* 2003; 6: 32–36 [Al'-Shukri SH, Bobkov JuA, Gorbachev AG i dr. Nash opyt primeneniya prostatilena v urologii. *Urologija* 2003; 6: 32–36].

5. Кузник БИ, Хавинсон ВХ, Морозов ВГ и др. Пептидные биорегуляторы: применение в травматологии, хирургии, стоматологии и онкологии. М.: Вузовская книга, 2007; 400 [Kuznik BI, Havinson VH, Morozov VG i dr. Peptidnye bioreguljatory: primeneniye v travmatologii, hirurgii, stomatologii i onkologii. M.: Vuzovskaja kniga, 2007; 400].

6. Ашмарин ИП, Ещенко НД, Каразеева ЕП. Нейрохимия в таблицах и схемах. М.: Экзамен, 2007; 144 [Ashmarin IP, Eshhenko ND, Karazeeva EP. Neirohimija v tablicah i shemah. M.: Jekzamen, 2007; 144].

7. Хавинсон ВХ, Анисимов ВН. 35-летний опыт исследований пептидной регуляции старения. *Успехи геронтол* 2009; 22(1): 11–23 [Havinson VH, Anisimov VN. 35-letnij opyt issledovanij peptidnoj reguljaciei starenija. *Uspehi gerontol* 2009; 22(1): 11–23].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 08.01.2015 г.

Принята в печать: 14.05.2015 г.