

С.В. ПОПОВ,

К.М.Н.
РГМУ, Москва

Профилактическое применение препарата Индигал при заболеваниях предстательной железы

Доброкачественная гиперплазия и рак предстательной железы (РПЖ) являются весьма распространенными урологическими заболеваниями мужчин старше 60 лет.

По данным аутопсии, доброкачественную гиперплазию предстательной железы (ДГПЖ) обнаруживают у мужчин в возрасте 41-50 лет примерно в 20% случаев, в 51-60 лет – уже в 50%, а в возрастной группе 80 лет и старше – в 90% случаев.

Заболеваемость РПЖ увеличивается быстрыми темпами, и ежегодно в мире выявляют до 396 тыс. случаев, что в структуре онкологической заболеваемости мужчин составляет 9,2% (2). По данным М.И. Давыдова (2008), в 2006 г. в России зарегистрировано 18 092 новых больных РПЖ. Причем с 2001 по 2006 гг. прирост этого показателя составил 41,5% (1). У большинства мужчин пожилого возраста одновременно с РПЖ выявляют и ДГПЖ. Онкогенез РПЖ определяется андрогенами, опухолевыми супрессорными генами, онкогенами, факторами роста и их рецепторами, молекулами сигнальной трансдукции и клеточной адгезии, генами репликации ДНК. В последнее время опубликованы экспериментальные доказательства участия эстрогенов в возникновении и прогрессии РПЖ. В эксперименте на животных была продемонстрирована индукция эстрогенами дисплазии и инвазивного рака простаты. При простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН) эстрогены перемещаются из

пролиферативной зоны в секреторный эпителий на ТРНК-окончания, вызывая дисплазию, подтвержденную гистоморфологическими исследованиями. По данным Н. Vonkhoff (2001), приблизительно в 10% случаев эстрогеновые рецепторы обнаруживаются иммуногистохимическим методом на протеиновых основаниях. Они действуют как онкобелки – выделяются в больших количествах при опухолевых трансформациях эпителия предстательной железы и обуславливают канцерогенный эффект (3). В связи с вышеизложенным, поиск новых возможностей профилактического применения препаратов, обладающих способностью не только ингибировать 5- α -редуктазу и, как следствие, блокировать связывание дигидротестостерона с андрогеновыми рецепторами в клетках простаты, но и оказывать антиэстрогенный эффект, а также воздействовать на факторы роста, представляется на сегодняшний день особенно актуальным.

Химиопрофилактика злокачественных новообразований является новым направлением в медицине. Несмотря на это, в вопросах химиопрофилактики РПЖ уже достигнуты определенные результаты. Препараты профилактического применения должны соответствовать определенным требованиям – быть достаточно эффективными и безопасными при длительном приеме. К таким препаратам относятся ингибиторы 5- α -редуктазы и лекарственные средства животного и растительного происхождения. В. Djavan и соавт. (2004) приводят

перечень изученных препаратов и питательных ингредиентов, играющих определенную роль в химиопрофилактике РПЖ (таблица 1).

Таким образом, важность проведения дальнейших исследований и поиска новых возможностей химиопрофилактики РПЖ не вызывает сомнений.

ПРИМЕНЕНИЕ ЭКСТРАКТА ЗЕЛЕННОГО ЧАЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЖ

Общеизвестно, что различные факторы образа жизни, особенно диета, могут играть определенную роль в развитии рака. В результате нескольких эпидемиологических исследований был выявлен более низкий уровень заболеваемости раком в странах Азии, где регулярно употребляют зеленый чай, по сравнению с западными странами. При этом риск развития рака среди азиатских иммигрантов в США, при их отказе от употребления зеленого чая, не отличался от среднего по стране. При другом исследовании «случай-контроль», проведенном L. Jian и соавт., результаты которого были опубликованы в 2004 г., было показано, что потребление зеленого чая связано со снижением риска развития рака (8). В связи с этим ряд исследователей предполагают, что использование биологически активных молекул, входящих в состав зеленого чая, может быть эффективно для снижения риска развития РПЖ. Активными компонентами сухого остатка зеленого чая являются катехины. В наибольшем количестве в зеленом чае присутствуют эпигаллокатехин-3-галлат, эпигал-

локатехин, эпикатехин-3-галлат и эпикатехин. Противоопухолевые свойства всех катехинов зеленого чая и особенно эпигаллокатехин-3-галлата были доказаны в результате экспериментов *in vitro* и *in vivo* – на моделях индуцированного рака у животных. Систематические исследования биологических и биохимических свойств катехинов начались сравнительно недавно и направлены на поиск молекулярных противоопухолевых механизмов. Принято считать, что эндокринные изменения, происходящие при употреблении катехинов или эпигаллокатехин-3-галлата, и/или ингибирование 5- α -редуктазы обуславливают противоопухолевый эффект катехинов (5). A. Sarogali и соавт. продемонстрировали, что апоптоз может быть обусловлен эпигаллокатехин-3-галлатом в различных линиях раковых клеток предстательной железы (клеточные линии PNT1A и PC-3 соответственно) путем активации каспазного каскада без какого-либо эффекта на нормальные клетки при использовании первичной культуры эпителиальных клеток предстательной железы (6).

Модель рака простаты, начинающегося *in situ* и заканчивающегося инвазией, отображающую полный спектр прогрессии от ПИН до РПЖ, обозначили как модель TRAMP. Между тем, в ходе исследований S. Gupta и соавт. установлено, что употребление катехинов может фактически предотвратить развитие РПЖ в модели TRAMP. A. Sarogali и соавт. подтвердили эти наблюдения и показали, что употребление катехинов мышами TRAMP уменьшает риск развития у них рака в течение 24 нед. от 100 до 20% без побочных эффектов, и предположили, что действие катехинов может быть опосредовано индукцией экспрессии белка кластерина (6). Ген кластерина интенсивно экспрессируется во время инволюции предстательной железы, но подавлен в раковых клетках простаты человека и в клетках PNT1a и PC-3 активирует антипролиферативные и проапоптотические механизмы. В предстательной железе мышей TRAMP, употреблявших катехины, экспрессия кластерина поддерживалась на

| Таблица 1. Возможные пути химиопрофилактики РПЖ и механизмы ее действия (7) | | |
|---|---------------------------------|---|
| Действующее начало | Источник | Механизм действия |
| Фитоэстрогены | Овощи (семейство крестоцветных) | Ингибирование ангиогенеза, индукция апоптоза, антиоксидантное действие, антиэстрогенный эффект, снижение уровней 5- α -редуктазы и ароматазы |
| Ликопин | Томаты | Антиоксидантное действие, иммуномодуляция, выработка цитохрома P-450, снижение уровня фактора роста IGF, понижение клеточной пролиферации |
| Витамины А, Е | Овощи, салат | Повышение клеточной дифференциации, снижение клеточной пролиферации, снижение прогрессии опухоли (влияние на латентную фазу) |
| Витамин Д | Овощи, молоко | Снижение прогрессии опухоли (влияние на латентную фазу) |
| Селен | Хлеб, мясо, рыба | Усиление активности каталазы, иммуностимуляция, индукция апоптоза, выработка цитохрома P-450 |
| Ингибиторы 5- α -редуктазы | Финастерид, дутастерид | Уменьшение уровня дигидротестостерона в сыворотке крови и в простате |

высоком уровне до индукции экспрессии и активации casp-9, а также во время уменьшения экспрессии мРНК гистона H3-специфического маркера пролиферации клеток с проапоптотической активностью. Эти данные позволяют предполагать, что катехины проявляют избирательный проапоптотический эффект по отношению к раковым клеткам простаты *in vitro* и *in vivo*.

Эффективность и безопасность препарата зеленого чая у больных с заболеваниями предстательной железы изучали в клинических исследованиях. S. Bettuzzi и соавт. (2006) провели двойное слепое, плацебо контролируемое клиническое исследование, целью которого являлась оценка эффективности и безопасности катехинов зеленого чая для предотвращения РПЖ у пациентов с ПИН высокой степени (5). Главной целью исследования являлось выявление возможных различий в частоте обнаружения РПЖ в группе мужчин, принимавших катехины, по сравнению с группой плацебо. Промежуточной целью было определение возможных изменений уровня общего простатического специфического антигена (ПСА) крови на фоне приема катехинов, а также возможных изменений симптомов нижних мочевых путей (СНМП) у мужчин с ПИН в сочетании с ДГПЖ. Препарат зеленого чая, примененный в исследовании, был получен с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. Качественный и количественный состав препара-

та был следующим: эпигаллокатехин – 5,5%, эпикатехин – 12,24%, эпигаллокатехин-3-галлат – 51,88%, эпикатехин-3-галлат – 6,12%, всего катехинов – 75,7%, кофеин – < 1%. В исследовании участвовали 60 мужчин с ПИН высокой степени, которые принимали препарат по 200 мг 3 раза в сутки. Уровень ПСА крови определяли до приема катехинов и каждые 3 мес. в течение всего исследования, а оценку симптомов по шкале IPSS и QoL проводили до и через 3 мес. терапии препаратом в случаях, когда ПИН сочеталась с ДГПЖ, и пациент при этом не получал какое-либо другое лечение. В случае диагностирования РПЖ пациента исключали из исследования. Через 1 год лечения в группе из 30 пациентов, принимавших катехины зеленого чая, был диагностирован всего 1 случай РПЖ (вероятность \approx 3%). При этом в группе из 30 мужчин, принимавших плацебо, было обнаружено 9 случаев РПЖ (вероятность 30%). Таким образом, эффективность катехинов зеленого чая в предотвращении развития РПЖ у мужчин из группы риска составила 90% (таблица 2).

Статистический анализ подтвердил достоверность этого результата ($p < 0,01$). Значения показателей общего ПСА крови незначительно различались внутри изучаемых групп, а в группе пациентов, принимавших катехины, эти показатели были достоверно ниже, чем в группе плацебо. Выраженность симптомов по шкале IPSS также уменьшилась у принимавших катехины больных с ПИН и

Таблица 2. Выявляемость рака предстательной железы по результатам биопсии через 6 и 12 мес. после начала исследования (5)

| Группа исследования | Биопсия (после 6 мес. исследования) | Биопсия (после 12 мес. исследования) | Общее количество выявленных РПЖ из общего количества пациентов в группе | Выявляемость РПЖ |
|---------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|---|------------------|
| Плацебо | 6 из 30 | 3 из 24* | 9 из 30 | 30% |
| Катехины | 0 из 30 | 1 из 30 | 1 из 30 | 3,3% |

* 6 пациентов, у которых был обнаружен РПЖ по результатам биопсии через 6 мес. исследования, были исключены из группы.

Таблица 3. Динамика симптомов нижних мочевых путей по шкале IPSS и QoL через 3 мес. исследования (5)

| Группа исследования | Среднее значение индекса IPSS до исследования | Среднее значение индекса IPSS через 3 мес. исследования | Количество пациентов с уменьшением симптомов по индексу IPSS, % | Среднее значение индекса QoL до исследования | Среднее значение индекса QoL через 3 мес. исследования | Количество пациентов с уменьшением симптомов по индексу QoL, % |
|---------------------|---|---|---|--|--|--|
| Плацебо | 8,27 | 7 | 46 | 1,3 | 1,47 | 7 |
| Катехины | 11,12 | 9,12 | 65 | 2,06 | 1,76 | 35 |

ДГПЖ, причем отмеченное уменьшение было статистически достоверным и сопровождалось улучшением качества жизни (QoL). В целом уменьшение симптомов по шкале IPSS было отмечено у 65% пациентов из группы препарата, а улучшение качества жизни (QoL) произошло у 35% этих больных (таблица 3).

У мужчин, принимавших плацебо, никаких изменений не произошло. В ходе исследования существенных побочных эффектов или нежелательных явлений зарегистрировано не было.

Несомненный интерес представляют также результаты исследования эффективности Индигала («МираксФарма») – препарата, содержащего эпигаллокатехин-3-галлат, при лечении больных ДГПЖ, проведенного А.А. Сморгчовым и соавт. (2008) (4). В исследовании принимали участие 35 больных ДГПЖ: 22 – с I стадией заболевания и 13 – со II стадией. Средний возраст пациентов составил $65,56 \pm 6,72$ лет. Средние показатели субъективных симптомов и индекса качества жизни до начала лечения составили: $18,5 \pm 6,8$ и $4,76 \pm 0,93$ баллов соответственно. Средний показатель максимальной объемной скорости мочеиспускания составил 13 мл/сек, а средней скорости мочеиспускания – 9,08 мл/

сек. Исследуемый препарат назначали по 2 капсулы 2 раза в сутки в течение 12 нед. Всем больным до начала исследования, через 4 и 12 нед. лечения проводили обследование: оценку симптомов по шкале IPSS с определением индекса качества жизни QoL, пальцевое ректальное исследование простаты, урофлоуметрию. При оценке эффективности лечения препаратом Индигал оказалось, что средние показатели симптомов по шкале IPSS через 4 нед. терапии уменьшились на 15,1%, а через 12 нед. – на 33% по сравнению с исходными данными. Исследователи также отметили улучшение показателя качества жизни на 15,34% через 4 нед. и на 32,7% – через 12 нед. лечения. Приrost максимальной скорости мочеиспускания через 12 нед. после начала лечения составил 13%, а средней скорости мочеиспускания – 23%. Нежелательные явления были зарегистрированы у 2 больных: в виде дискомфорта в эпигастальной области после приема препарата у одного больного и кожного зуда у второго пациента. Все нежелательные явления прошли самостоятельно и не требовали отмены препарата.

Так, на фоне терапии Индигалом наблюдали уменьшение субъектив-

ных симптомов заболевания, увеличение максимальной и средней скорости мочеиспускания, а также улучшение качества жизни пациентов. Препарат хорошо переносился больными, а побочные эффекты наблюдали только у 2 больных.

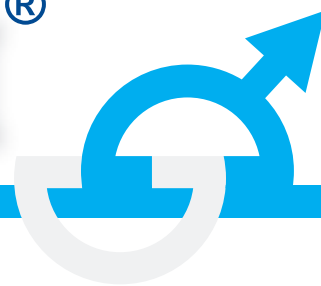
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, основываясь на данных пока немногочисленных исследований, можно заключить, что препарат растительного происхождения Индигал, содержащий экстракт зеленого чая, как средство комплексной терапии при заболеваниях предстательной железы у мужчин из группы риска развития РПЖ, достоин пристального внимания специалистов и требует дальнейшего изучения. Необходимо отметить, что данный препарат хорошо переносится и способен уменьшать СНМП у мужчин с сопутствующей ДГПЖ, а также улучшать качество их жизни. Хотя на сегодняшний день однозначных и неоспоримых клинических данных, демонстрирующих эффективность катехинов зеленого чая для профилактики РПЖ пока не получено, дальнейшее исследование возможностей лечебно-профилактического применения этого растительного экстракта актуально и перспективно. 

Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2006 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. 2008. Т. 19, № 2 (прил. 1). С. 52-90.
2. Клиническая онкоурология / Под ред. Б.П. Матвеева. М., 2003.
3. Переверзев А.С., Сергиенко Н.Ф., Илюхин Ю.А. Заболевания предстательной железы. Харьков: С.А.М., 2005. 260 с.
4. Сморгчов А.А., Князькин И.В., Зезюлин П.Н., Гурко Г.И. Доброкачественная гиперплазия простаты – новые аспекты терапии // Эффективная фармакотерапия в урологии. 2008; № 2: 20-22.
5. Bettuzzi S., Brausi M., Rizzi F., Castagnetti G., Peracchia G., Corti A. Chemoprevention of Human Prostate Cancer by Oral Administration of Green Tea Catechins in Volunteers with High-Grade Prostate Intraepithelial Neoplasia: A Preliminary Report from a One-Year Proof-of-Principle Study // Cancer Res. 2006; Vol. 66(2): 1234-40.
6. Caporali A., Davalli P., Astancolle S. et al. The chemopreventive action of catechins in the TRAMP mouse model of prostate carcinogenesis is accompanied by clusterin over-expression // Carcinogenesis. 2004; Vol. 25: 2217-24.
7. Djavan B., Thompson I., Michel M. et al. Chemoprevention des Prostatakarzinoms // Urologe. 2004; Vol. 43: 557-61.
8. Jian L., Xie L.P., Lee A.H. et al. Protective effect of green tea against prostate cancer: a case-control study in southeast China // Int. J. Cancer. 2004; Vol. 108: 130-5.

Индигал®



блокирует все основные пути развития пролиферации в ткани предстательной железы



стимулирует апоптоз в ткани предстательной железы



тормозит патологический неоангиогенез, являющийся важным звеном в патогенезе рака предстательной железы



хорошая переносимость при длительном применении

Свидетельство о государственной регистрации №77.99.23.3.У.15333.3.07 от 09.03.2007
Продукт не является лекарственным средством



Закрытое акционерное общество
«МираксФарма»
121059 Москва, ул Брянская, д. 5
Тел: 8(495) 721 20 58
www.indigal.ru
www.mirax-pharma.ru
E-mail: ph-m@mirax-pharma.ru