

# Рак предстательной железы – от онкопрофилактики к эффективному лечению

*Рак предстательной железы (РПЖ) – одно из самых распространенных онкологических заболеваний среди мужского населения большинства развитых стран. При этом, несмотря на достижения современной хирургии и фармакологии, заболеваемость РПЖ продолжает расти. В этой связи сегодня активно изучаются возможности использования в профилактике и лечении онкологических заболеваний веществ природного происхождения, обладающих способностью тормозить канцерогенез. Преимуществами применения препаратов, созданных на основе веществ природного происхождения, являются их множественная противоопухолевая активность и отсутствие токсичности. 6 августа 2016 г. на II Международном симпозиуме, посвященном РПЖ и прошедшем в рамках Всемирной конференции по борьбе с раком (PCS Global Cancer Conference 2<sup>nd</sup> International Prostate Cancer Symposium), состоялся круглый стол при поддержке компании «ИльмиксГрупп». В ходе мероприятия были рассмотрены современные подходы к профилактике и лечению РПЖ, представлены новые разработки в области таргетной лекарственной терапии онкологических заболеваний. Специалисты обменялись опытом применения противоопухолевых средств, созданных на основе веществ природного происхождения, обозначив перспективы их использования в онкоурологии.*

## Рак предстательной железы – от онкопрофилактики к эффективному лечению

**П**рофессор, член-корреспондент Российской академии наук, д.б.н. Всеволод Иванович КИСЕЛЕВ (Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля) отметил, что за последние десять лет концепция канцерогенеза органов репродуктивной системы претерпела принципиальные изменения. Исходя из современных представлений, развитию злокачественных новообразований предшествуют многочисленные молекулярно-клеточные процессы – предвестники канцерогенеза, своевременное обнаружение и коррекция которых

могут значительно уменьшить заболеваемость и смертность больных.

Предстательная железа (ПЖ) – гормонзависимый орган, и развитие гиперпластических процессов в тканях простаты обусловлено прежде всего нарушением гормонального баланса, а следовательно, лечение таких заболеваний в первую очередь предполагает воздействие на гормональную составляющую. Жизнеспособность клеток ПЖ определяется активностью андрогенового рецептора. Известно, что на начальном этапе андроген-депривационной терапии происходит эффективное подав-

ление опухолевого роста в тканях ПЖ. Однако подобное воздействие на клетки ПЖ и подавление в них андрогензависимой пролиферации приводит к возникновению селективного преимущества андрогеннезависимых механизмов клеточного роста и адаптивному аномальному изменению функций андрогеновых рецепторов. В результате этого гормонзависимые ткани ПЖ перерождаются в гормоннезависимые (гормонрезистентные), то есть становятся невосприимчивыми к дальнейшей гормональной терапии. Как следствие, у большинства пациентов в дальнейшем неизбежно развиваются прогрессирующий кастрационно-резистентный рак предстательной железы (РПЖ) и метастатическая болезнь.



Данные масштабного исследования с участием 19 тыс. мужчин в возрасте старше 55 лет подтвердили эффективность гормональной блокады при пролиферативных заболеваниях ПЖ<sup>1</sup>. Длительный, в течение семи лет, прием ингибитора 5-альфа-редуктазы (финастерид) тормозил развитие и прогрессирование гиперпластических процессов в ПЖ и снижал частоту развития РПЖ по сравнению с плацебо. Однако впоследствии у этой группы пациентов в два раза чаще по сравнению с контрольной группой развивался РПЖ. И это была рефрактерная опухоль, обладающая высокой степенью агрессивности, которая не поддавалась лечению гормонами.

Лечение рефрактерного РПЖ – серьезная проблема современной онкоурологии. Среди молекулярных механизмов развития рефрактерного рака простаты можно выделить следующие феномены:

- «незаконный путь активации андрогеновых рецепторов» – лиганднезависимая перекрестная активация андрогеновых рецепторов инсулиноподобным фактором роста 1, HER2/neu, фактором роста кератиноцитов, эпидермальным фактором роста, интерлейкином 6, онкостатином М и др.;
- гиперчувствительность к низким концентрациям андрогенов, обусловленная амплификацией гена андрогенового рецептора;
- «рецепторный промискуитет» – активация андрогеновых рецепторов антиандрогенами, обусловленная мутациями генов.

Накопленный к настоящему моменту объем научных и практических данных позволяет с уверенностью заключить, что

фармакологические возможности торможения опухолевого роста в ПЖ путем блокады андрогенной стимуляции как на уровне отделов центральной нервной системы посредством регуляции продукции половых гормонов при использовании агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона, так и напрямую путем блокирования синтеза андрогенов в половых железах с помощью финастерид и других антиандрогенных препаратов практически исчерпаны. Адекватная коррекция пролиферативных заболеваний ПЖ должна затрагивать не только андрогензависимый механизм развития заболевания, но и остальные звенья патогенеза.

Далее профессор В.И. Киселев рассказал о веществах природного происхождения, воздействующих одновременно на широкий спектр процессов канцерогенеза. Два наиболее известных вещества, которые продемонстрировали доказанную множественную противоопухолевую активность, – индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат входят в состав средств Индигал® и Индигалплюс®. Индигал® и Индигалплюс® производятся по стандартам GMP и имеют фармацевтический стандарт качества, что гарантирует чистоту ингредиентов, высокую стабильность, длительный срок хранения, а также воспроизводимость лечебных эффектов их активных компонентов, описанных в литературе.

Индол-3-карбинол и его основной продукт метаболизма – 3,3'-дииндолилметан (ДИМ) в ряде источников называют «терапевтическим чудом». Эти вещества подавляют воспаление, патологическую пролиферацию, вызывают апоптоз трансформированных

клеток, тормозят ангиогенез, гасят окислительный стресс<sup>2</sup>. Важно подчеркнуть, что метаболит индол-3-карбинола ДИМ является антагонистом андрогеновых рецепторов. ДИМ конкурирует с дигидротестостероном за связывание с рецепторами. Комплекс «ДИМ – андрогеновый рецептор» не активен. В отличие от комплекса с дигидротестостероном он не переносит в клеточное ядро и не запускает гиперэкспрессию генов, ответственных за пролиферацию. Вторым компонентом комплексов Индигал® и Индигалплюс® – эпигаллокатехин-3-галлат обладает выраженными противовоспалительными, антиоксидантными, а также антиангиогенными свойствами, что также обуславливает его онкопрофилактическое действие.

В основе современных представлений о канцерогенезе лежит концепция опухолевых стволовых клеток. Данные исследований показали, что индол-3-карбинол, ДИМ<sup>3</sup> и эпигаллокатехин-3-галлат являются специфическими ингибиторами опухолевых стволовых клеток.

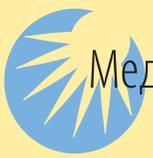
Кроме того, индол-3-карбинол, его активный метаболит ДИМ, а также флавоноид эпигаллокатехин-3-галлат обладают удивительным набором эпигенетических свойств и эффективно корректируют аномальные эпигенетические изменения, которые лежат в основе канцерогенеза и опухолевой прогрессии. Данные вещества подавляют активность ферментов гистондеацетилазы и ДНК-метилтрансферазы. Деацетилирование гистонов хроматина и метилирование промоторных регуляторных участков генов приводят к эпигенетическому «умолчанию»

Урология

<sup>1</sup> Thompson I.M., Goodman P.J., Tangen C.M. et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 349. № 3. P. 215–224.

<sup>2</sup> Maruthanila V.L., Poornima J., Mirunalini S. Attenuation of carcinogenesis and the mechanism underlying by the influence of indole-3-carbinol and its metabolite 3,3'-diindolylmethane: a therapeutic marvel // Adv. Pharmacol. Sci. 2014. Vol. 2014. ID 832161.

<sup>3</sup> Semov A., Iourtchenko L., Liu L.F. et al. Diindolylmethane (DIM) selectively inhibits cancer stem cells // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2012. Vol. 424. № 1. P. 45–51.



## II Международный симпозиум, посвященный раку предстательной железы

УРОЛОГИЯ

и выключению их из работы. В настоящее время эти механизмы эпигенетического регулирования встречаются во всех видах злокачественных опухолей и обуславливают один из важнейших способов блокады генов противоопухолевой защиты.

Применение средств Индигал® и Индигалплюс® способствует восстановлению активности эпигенетически «молчащих» генов опухолевой защиты, а также препятствует пополнению пула опухолевых стволовых клеток, в том числе гормонрезистентных, блокируя эмбриональные сигнальные пути.

Как уже было сказано ранее, ДИМ можно считать во всех отношениях идеальной молекулой для торможения неопластических процессов в ПЖ и профилактики РПЖ. ДИМ обладает множественной противоопухолевой активностью, воздействует как на андрогензависимые, так и на андрогеннезависимые механизмы клеточной пролиферации, при этом у него нет ингибирующей активности по отношению к нормальным клеткам простаты. Единственный недостаток ДИМ – низкая биодоступность в тканях-мишенях, обусловленная низкой

растворимостью данного вещества в биологических жидкостях, ограниченной способностью проникать через барьерные мембраны, связыванием с белками плазмы крови и неспецифическими взаимодействиями в кровотоке<sup>4</sup>.

С учетом сказанного выше была создана лекарственная форма ДИМ с высокой биодоступностью, способная обеспечить доставку активного вещества в ткань-мишень и гарантировать его необходимую терапевтическую концентрацию. На начальном этапе была разработана и зарегистрирована лекарственная субстанция ДИМ, отличающаяся высокой фармакологической активностью, химической чистотой и стабильностью при хранении. А затем на ее основе разработана уникальная технология получения жидкой формуляции высокобиодоступного ДИМ с использованием масляного носителя, получившего название лекарственный препарат Инфемин®. Лекарственный препарат Инфемин® представляет собой маслосодержащие твердые желатиновые капсулы, содержащие 50/100/150 мг ДИМ (50%) в качестве активного вещества, носитель

из рыбьего жира (2,5–3,5%) и полисорбат.

К настоящему моменту успешно проведены I и II фазы рандомизированных плацебоконтролируемых клинических испытаний данного препарата. Результаты исследований показали, что Инфемин® является эффективным терапевтическим средством для лечения пролиферативных и предраковых процессов репродуктивной системы благодаря мультитаргетной активности ДИМ. Новое средство отличают отсутствие токсичности и серьезных побочных эффектов, десятикратно повышенная биологическая доступность, избирательное ингибирование опухолевых стволовых клеток и специфическая эпигенетическая активность. Получены убедительные данные по снижению частоты обнаружения очагов опухолевой прогрессии у пациентов с простатической интраэпителиальной неоплазией (ПИН) высокой степени. В заключение профессор В.И. Киселев выразил надежду, что в скором будущем это лекарственное средство появится на фармацевтическом рынке и будет успешно применяться при лечении ПИН и профилактики РПЖ.

### Роль нутрицевтиков в профилактике и лечении рака

Заслуженный профессор отдела онкологии и патологии Государственного университета Уэйна (США) Фазлул САРКАР (Fazlul Sarkar) посвятил свой доклад современным методам профилактики онкологических заболеваний, а затем коснулся более узкой темы – лечения и химиопрофилактики РПЖ.

Известно, что в развитии рака задействованы различные молекулярные механизмы, поэтому для повышения эффективности химиотерапевтического лечения врачи часто назначают различные комбинации противоопухолевых

средств одновременно. Однако на практике чем больше пациент принимает лекарственных препаратов, тем сильнее их суммарное токсическое воздействие на организм. Поэтому сегодня перед исследователями и клиницистами стоит задача поиска веществ, способных оказывать противоопухолевый эффект, воздействуя на максимальное количество механизмов малигнизации, не вызывая при этом резистентности и не повышая уровень токсичности даже при длительном применении. Важное место среди таких веществ занимают нутрицевти-

ки – биологически активные вещества природного происхождения. Нутрицевтики могут быть полезны как для недопущения развития малигнизации опухоли, так и для замедления прогрессии онкологического заболевания.

«Одна из самых актуальных задач в лечении злокачественных опухолей, – подчеркнул профессор Ф. Саркар, – предотвращение опухолевой резистентности, которая повышает риск смерти больного». В первую очередь необходимо говорить о резистентности *de novo*, то есть превращении ракового фенотипа, который до этого был чувствителен к терапии, в его резистентную форму. В этом процессе одной из основных ми-

<sup>4</sup> Banerjee S., Kong D., Wang Z. et al. Attenuation of multi-targeted proliferation-linked signaling by 3,3'-diindolylmethane (DIM): from bench to clinic // Mutat. Res. 2011. Vol. 728. № 1–2. P. 47–66.



шеней для противоопухолевых веществ природного происхождения могут стать молекулы микроРНК, играющие важную роль в канцерогенезе и развитии резистентности к проводимой противоопухолевой терапии. МикроРНК представляют собой особый класс коротких (19–25 нуклеотидов) некодирующих одноцепочечных молекул РНК, способных связываться с частично комплементарными сайтами в 3'-нетранслируемых участках целевой молекулы матричной РНК. Дефектная комплементарность между микроРНК и матричной РНК приводит к ингибированию трансляции и синтеза функциональных белков или к деградации матричной РНК.

Такие природные агенты, как индол-3-карбинол, ДИМ, изофлавоны, флавоноид эпигаллокатехин-3-галлат, куркумин, влияют на экспрессию микроРНК, приводя к реактивации генов, являющихся опухолевыми супрессорами<sup>5</sup>. Таким образом, препараты, содержащие вещества природного происхождения, способны замедлять размножение злокачественных клеток и, как следствие, рост самих опухолей, не вызывая развитие опухолевой резистентности.

Наиболее известным веществом природного происхождения, характеризующимся отсутствием токсичности и множественной противоопухолевой активностью, является индол-3-карбинол. В природе он содержится в большом количестве в овощах семейства крестоцветных (белокочанной, цветной, брюссельской капусте, брокколи). В кислой среде желудка индол-3-карбинол превращается

в свою димерную форму – ДИМ. Как уже было сказано ранее, ДИМ действует даже более активно, чем индол-3-карбинол.

Докладчик привел данные исследования, в котором оценивали эффективность противоопухолевого действия ДИМ на модели опухолевых клеток РПЖ линии РС3. Были сформированы четыре экспериментальные группы: контрольная группа (опухолевые клетки), опухолевые клетки + 1 нМ доцетаксел, опухолевые клетки + 50 мкМ BR-DIM (ДИМ с 1,5–2-кратно повышенной биодоступностью, BioResponse, LLC, Boulder, CO, США) и группа опухолевые клетки + 1 нМ доцетаксел + 50 мкМ BR-DIM. Анализ результатов эксперимента продемонстрировал наибольшую противоопухолевую активность в группе комбинированного действия – традиционно противоопухолевого цитостатика и ДИМ.

Природные противораковые агенты всегда были предметом исследований, посвященных поиску новых методов и подходов к лечению и профилактике онкологических заболеваний.

Докладчик привел результаты зарубежного клинического исследования (I и II фазы), цель которого состояла в оценке профиля токсичности, определении уровня активного вещества в сыворотке крови и качества жизни пациентов с кастрационно-резистентным метастатическим РПЖ на фоне терапии BR-DIM при приеме максимальной терапевтической дозы данного фармацевтического агента.

По результатам исследования I фазы, дозировка препарата ДИМ, которая не приводила к по-

вышению токсичности, составила 225 мг два раза в сутки<sup>6</sup>. В ходе исследования II фазы была определена концентрация препарата в плазме, а также подтверждены его доставка в ткани-мишени и положительное противоопухолевое действие, которое детектировалось с помощью специальных молекулярных маркеров. При этом пациентам с локализованным РПЖ назначали пероральный прием BR-DIM в дозе 225 мг два раза в сутки в течение 14 дней. Результаты исследования II фазы показали, что в случае РПЖ потеря микроРНК let-7 приводила к повышению уровня экспрессии маркерного белка EZH2. Данный процесс сопровождался повышением в тканях простаты уровня опухолевых стволовых клеток, активность которых эффективно подавлялась ДИМ<sup>7</sup>. В итоге было установлено, что назначение пациентам с РПЖ препарата ДИМ с повышенной биодоступностью приводит к стабильному снижению экспрессии андрогеновых рецепторов и уровня ПСА. При этом данный препарат демонстрировал отсутствие токсического воздействия на организм и хорошо переносился пациентами<sup>8</sup>.

В заключение профессор Ф. Саркар подчеркнул, что микроРНК, участвующие в регуляции экспрессии генов, модулируют активность андрогеновых рецепторов, которые играют важную роль в патогенезе РПЖ. Поэтому современным эффективным методом снижения активности андрогеновых рецепторов, особенно при кастрационно-резистентном РПЖ, является лечебный подход, основанный на регуляции микроРНК.

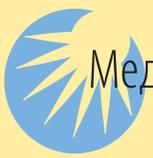
Урология

<sup>5</sup> Bao B., Li Y., Ahmad A., Sarkar F.H. et al. Targeting CSC-related miRNAs for cancer therapy by natural agents // Curr. Drug Targets. 2012. Vol. 13. № 14. P. 1858–1868.

<sup>6</sup> Heath E.I., Heilbrun L.K., Li J. et al. A phase I dose-escalation study of oral BR-DIM (BioResponse 3,3'-Diindolylmethane) in castrate-resistant, non-metastatic prostate cancer // Am. J. Transl. Res. 2010. Vol. 2. № 4. P. 402–411.

<sup>7</sup> Kong D., Heath E., Chen W. et al. Loss of let-7 up-regulates EZH2 in prostate cancer consistent with the acquisition of cancer stem cell signatures that are attenuated by BR-DIM // PLoS One. 2012. Vol. 7. № 3. ID e33729.

<sup>8</sup> Hwang C., Sethi S., Heilbrun L.K. et al. Anti-androgenic activity of absorption-enhanced 3,3'-diindolylmethane in prostatectomy patients // Am. J. Transl. Res. 2016. Vol. 8. № 1. P. 166–176.



## II Международный симпозиум, посвященный раку предстательной железы

### Индигалплюс® и Инфемин® – от БАД к лекарству. Результаты клинических исследований

С момента регистрации средств Индигал® и Индигалплюс® в России и за рубежом проведены различные клинические исследования, посвященные изучению эффективности данных средств у пациентов с заболеваниями ПЖ. Результаты некоторых из них представил первый заместитель директора НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина (филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России) по лечебной и научной работе, к.м.н. Андрей Владимирович СИБКОВ. Докладчик подробно проанализировал результаты проведенного под его руководством открытого многоцентрового исследования эффективности и безопасности терапии левофлоксацином и тамсулозином по сравнению с терапией левофлоксацином и тамсулозином в комбинации со средством Индигалплюс® у мужчин с хроническим бактериальным простатитом (категория II по классификации Национального института здоровья США) и хроническим абактериальным простатитом/синдромом хронической тазовой боли (категория IIIA)<sup>9</sup>. В данное исследование было включено 120 пациентов с хроническим простатитом в возрасте 18–60 лет с объемом остаточной мочи ( $V_{res}$ ) менее 150 мл, которые были разделены на четыре группы по 30 человек. В первую и вторую группы вошли пациенты с хроническим бактериальным простатитом. Первая группа получала левофлоксацин в дозе 500 мг/сут в течение месяца в комбинации со средством Индигалплюс® по две капсулы два раза в сутки в течение трех месяцев. Больные второй группы получали только левофлоксацин (500 мг/сут) на протяжении одного месяца с последующим динамическим наблюдением. В третью и четвертую группы вошли пациенты с хроническим простатитом IIIA.

Третья группа получала тамсулозин (0,4 мг/сут) в комбинации с комплексом Индигалплюс® по две капсулы два раза в сутки в течение трех месяцев, четвертая группа получала монотерапию тамсулозином в дозе 0,4 мг/сут в течение трех месяцев. Эффективность терапии оценивали в ходе визитов через 30, 90 и 180 дней от начала лечения. Главным критерием эффективности терапии было улучшение к концу лечения не менее чем на 20% уродинамических показателей: максимальной скорости потока мочи ( $Q_{max}$ ) и средней скорости потока мочи ( $Q_{ave}$ ). Эффективность терапии оценивалась также по Международной шкале оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы (International Prostate Symptom Score – IPSS), индексу качества жизни (Quality of Life – QoL), шкале симптомов хронического простатита по версии Национального института здоровья США (National Institute of Health Chronic Prostatitis Symptom Index – NIH-CPSI). Дополнительными критериями положительного ответа на лечение были интенсивность обструктивной и ирритативной симптоматики, состояние сексуальной функции, а также сравнение сроков наступления и полноты бактериологической санации секрета простаты. Анализ полученных данных показал выраженные преимущества комбинированной терапии хронического простатита с применением средства Индигалплюс® по сравнению с монотерапией левофлоксацином и тамсулозином.

Учитывая, что хронический простатит рассматривается как симптоматическое заболевание, принципиально важным моментом является динамика его симптомов, наблюдаемая во время лечения.

У пациентов первой группы, получавших комбинацию Индигалплюс® с левофлоксацином, отмечалась

выраженная положительная динамика как индекса IPSS, так и показателей по шкале NIH-CPSI. Кроме того, в первой группе статистически достоверно улучшился показатель качества жизни. Во второй группе среди пациентов, получающих монотерапию левофлоксацином, было также выявлено достоверное изменение этих показателей, однако оно было выражено в существенно меньшей степени, чем в группе комбинированной терапии. В группах пациентов с хроническим простатитом категории IIIA, принимавших Индигалплюс®, было также отмечено достоверное уменьшение баллов по шкале IPSS и по шкале NIH-CPSI. В ходе данного исследования был достигнут положительный ответ на лечение пациентов с простатитом категории II и IIIA, определяемый по улучшению параметров мочеиспускания.

К моменту завершения курса лечения прирост показателей  $Q_{max}$  и  $Q_{ave}$  более чем на 20% наблюдался на фоне комбинированной терапии у 66% пациентов, принимавших Индигалплюс® с левофлоксацином, и у 43% в группе пациентов, получавших Индигалплюс® и тамсулозин. Получены достоверные различия по сравнению с контрольными группами. На фоне комбинированной терапии к четвертому визиту у пациентов с хроническим бактериальным простатитом показатель  $Q_{max}$  увеличился на 24,6%, а показатель  $V_{res}$  уменьшился на 45,8%. У пациентов с хроническим простатитом/синдромом хронической тазовой боли данные показатели составили 22,5 и 70,7% соответственно.

Кроме того, были обнаружены достоверные положительные изменения, касающиеся санации ПЖ. В первой группе (Индигалплюс® + левофлоксацин) санация ПЖ наступила в 96,7%, а во второй группе (левофлоксацин) – в 80,6% случаев.

Таким образом, на фоне применения комплекса Индигалплюс® у пациентов с хроническим простатитом категории II и IIIA статистически зна-

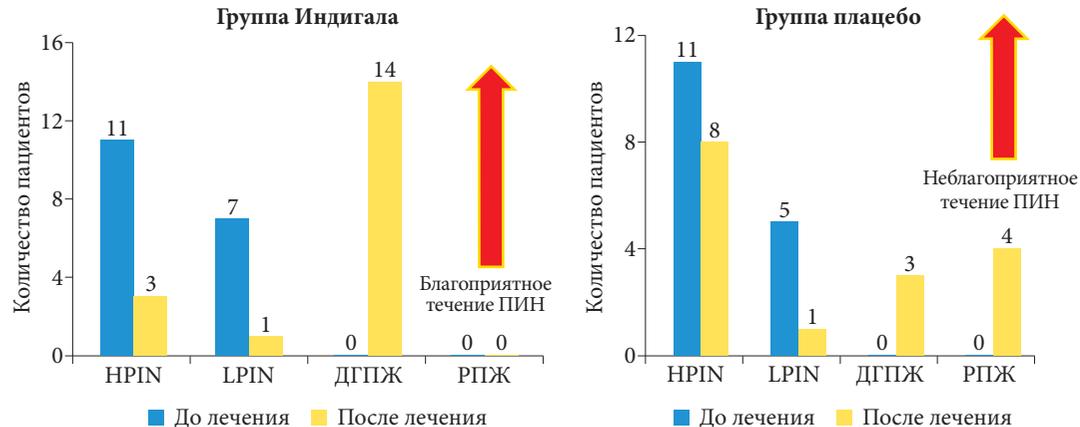
<sup>9</sup> Статья будет опубликована в журнале «Экспериментальная и клиническая урология». 2016. № 3.



чимо улучшились уродинамические показатели и качество жизни, уменьшились объем остаточной мочи и объем ПЖ. У пациентов с хроническим бактериальным простатитом прием комплекса Индигалплюс® способствовал более полной и быстрой санации секрета ПЖ. Побочных эффектов на фоне данной терапии не возникло.

Далее А.В. Сивков представил результаты исследования эффективности комплекса Индигал® при лечении ПИН, которое было проведено также под его руководством, но несколькими годами ранее. Докладчик напомнил, что в состав комплекса Индигал® входят активные компоненты индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат, которые являются уникальными противоопухолевыми соединениями, эффективными в отношении большого числа опухолей эпителиального происхождения. Экспериментально и клинически обоснована способность данных веществ осуществлять множественное блокирование молекулярных механизмов, стимулирующих патологическую клеточную пролиферацию и последующий канцерогенез. А.В. Сивков отметил, что актуальность данного исследования подтверждается многочисленными зарубежными публикациями, доказывающими высокую эффективность веществ природного происхождения в профилактике злокачественных опухолей.

Эпигаллокатехин-3-галлат – это флавоноид, содержащийся в зеленом чае. М. Vrausl и соавт. установили, что прием катехинов зеленого чая (600 мг/сут) на протяжении 12 месяцев достоверно снижает заболеваемость РПЖ<sup>10</sup>. Частота выявления РПЖ в основной (прием катехинов зеленого чая) и контрольной (плацебо) группах достоверно различалась: 6,7 и 36,7% соответственно.



Примечание. НРПН – простатическая интраэпителиальная неоплазия высокой степени; LPIN – простатическая интраэпителиальная неоплазия низкой степени.

Рисунок. Изменение состава групп пациентов до и после лечения в зависимости от морфологической структуры тканей

А.В. Сивков представил результаты многоцентрового исследования эффективности комплекса Индигал® с участием 34 пациентов в возрасте старше 50 лет с морфологически подтвержденным диагнозом доброкачественной гиперплазии предстательной железы и ПИН<sup>11</sup>. В основной группе 18 пациентов получали Индигал® по две капсулы два раза в день. Контрольную группу составили 16 пациентов, которые получали плацебо. После шести месяцев всем пациентам была сделана контрольная биопсия ПЖ. В группе Индигала не удалось обнаружить ПИН у 78% пациентов, в то время как в группе плацебо у 25% пациентов был выявлен РПЖ. В основной группе существенное улучшение по клинико-морфологическим параметрам было достигнуто у десяти, улучшение – у четырех, стабильное течение – у двух пациентов. Случаев ухудшения состояния в группе пациентов, получавших Индигал®, отмечено не было. В контрольной группе было зафиксировано стабильное течение ПИН у восьми пациентов,

ухудшение – у трех и значительное ухудшение – у двух пациентов (рисунок). Анализ динамики иммуногистохимических показателей (содержание инсулиноподобного и эпидермального факторов роста и трансформирующего фактора роста бета) подтвердил наличие антипролиферативного эффекта комплекса Индигал®. Авторами исследования были сделаны выводы о том, что комплекс Индигал® оказывает антипролиферативное действие, способствует снижению частоты развития РПЖ и позволяет достичь регрессии ПИН, не вызывая при этом выраженных побочных эффектов.

В настоящее время продолжается двойное слепое плацебоконтролируемое рандомизированное многоцентровое клиническое исследование II фазы по изучению применения нового лекарственного препарата Инфемин®, произведенного на основе ДИМ, у пациентов с ПИН. В исследовании принимает участие 18 исследовательских центров Российской Федерации<sup>12</sup>. Предварительные ре-

<sup>10</sup> Brausi M., Rizzi F., Bettuzzi S. Chemoprevention of human prostate cancer by green tea catechins: two years later. A follow-up update // Eur. Urol. 2008. Vol. 54. № 2. P. 472–473.

<sup>11</sup> Аноплихин О.И., Сивков А.В., Кудрявцев Ю.В. и др. Применение индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата при простатической интраэпителиальной неоплазии для профилактики рака предстательной железы // Эффективная фармакотерапия. Урология. 2009. № 3. С. 40–45.

<sup>12</sup> Paltsev M., Kiselev V., Drukh V. et al. First results of the double-blind randomized placebo-controlled multicenter clinical trial of DIM-based therapy designed as personalized approach to reverse prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) // EPMA J. 2016. Vol. 7. ID 5.



## II Международный симпозиум, посвященный раку предстательной железы

зультаты опубликованы в зарубежной и отечественной литературе. В исследование было включено 148 пациентов, из них 120 пациентов были рандомизированы в группу активной терапии (Инфемин® 900 мг/сут в течение 12 месяцев) и группу плацебо. Эффективность лечения оценивается на основании динамики морфологического индекса к моменту окончания терапии (статистически значимое снижение по сравнению с плацебо). Морфологический индекс определяется по данным гистологического исследования биоптатов ПЖ. В качестве дополнительных критериев эффективности используются: доля пациентов с сохраняющейся ПИН через 12 месяцев после начала терапии, доля пациентов с РПЖ через 12 месяцев терапии, размер ПЖ, показатели уродинамики и изменения качества жизни пациентов после трех, шести, девяти и 12 месяцев от начала приема. К настоящему моменту проанализированы результаты лечения

11 пациентов основной группы и десяти пациентов контрольной группы. Это мужчины в возрасте 52–78 лет с гистологически подтвержденным диагнозом ПИН высокой степени. Исходно все пациенты имели  $V_{res} \leq 150$  мл, уровень ПСА  $\leq 10$  нг/мл,  $Q_{max} \geq 5$  мл/с. Через 12 месяцев приема препарата Инфемин® было показано достоверное снижение морфологического индекса, отражающего степень прогрессии неоплазии, у пациентов основной группы по сравнению с контрольной группой. У пациентов контрольной группы морфологический индекс, напротив, возрастал (0,04 против 0,58 соответственно,  $p = 0,008$ ). Это свидетельствует о выраженном антипролиферативном эффекте препарата Инфемин®. Кроме того, у 45,5% пациентов основной группы наблюдался регресс ПИН. В группе плацебо регресс ПИН не отмечался ни у одного пациента. В основной группе была также выявлена положительная динамика

уродинамических показателей, показателей качества жизни, индекса сексуальной функции, размера ПЖ, а также показателей симптоматики по шкале IPSS. Однако все эти изменения не были статистически достоверны, что, вероятно, обусловлено недостаточным объемом анализируемой на данный момент выборки пациентов. Однако уже сейчас можно с уверенностью заключить, что лекарственный препарат Инфемин® является перспективным средством терапии предраковых состояний ПЖ. Исследователи сделали вывод о том, что можно ожидать положительного эффекта при его применении у пациентов с ПИН высокой степени. Заканчивая свое выступление, А.В. Сивков резюмировал, что Индигал®, Индигалплюс® и Инфемин® являются перспективными средствами профилактики и лечения заболеваний ПЖ, что подтверждают результаты клинических исследований.

### Заключение

Компания «ИльмиксГрупп» на базе масштабных научных медицинских исследований занимается разработкой оригинальных препаратов, предназначенных для лечения и профилактики пролиферативных заболеваний репродуктивной системы. Лекарственные препараты и биологически активные добавки производятся на современном высокотехнологичном оборудовании со строгим контролем качества на всех стадиях получения продукта. С 2007 г. в практической медицине применяется средство Индигал® (индол-3-карбинол + эпигаллокатехин-3-галлат), предназначенное для торможения опухолевой трансформации клеток у больных с ПИН, а также для профилактики РПЖ. В 2011 г. зарегистрирован комплекс Индигалплюс®. В его состав помимо индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата входит экстракт плодов пальмы *Serenoa*

*repens*, который много лет применяется в урологической практике. Экстракт плодов пальмы *Serenoa repens* обладает противовоспалительным и противоотечным действием и традиционно используется в комплексной терапии хронического простатита. Индигалплюс® используют в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы и хронического простатита, а также для профилактики развития и прогрессии РПЖ. В комплексной терапии пациентов с воспалительными заболеваниями ПЖ Индигалплюс® приводит к улучшению уродинамических показателей, снижению выраженности симптомов хронического простатита, бактериальной обсемененности и содержания лейкоцитов. Благодаря уникальным свойствам компонентов он оказывает антипролиферативное и антиоксидантное действие. В соответствии с результатами проведенных

доклинических и клинических исследований Индигалплюс® характеризуется отсутствием токсичности и хорошо переносится больными. В 2018 г. планируется регистрация не имеющего мировых аналогов, нового перспективного лекарственного средства Инфемин®. В состав препарата Инфемин®, который производится на основе современного технологического решения, входит высокобиодоступный ДИМ, обладающий мощным антипролиферативным и противовоспалительным эффектом. Согласно предварительным данным, при применении препарата Инфемин® у пациентов с ПИН высокой степени отмечается снижение частоты обнаружения очагов ПИН высокой степени, улучшение уродинамических показателей и показателей качества жизни. Предполагается, что данное средство будет эффективно в лечении и профилактике предраковых заболеваний, а также комплексном лечении воспалительных заболеваний ПЖ. 🌐

Подготовила А. Горчакова

урология

# ИндигалПлюс® – простатит минус!

~~ПРОСТАТИТ~~



## ИндигалПлюс® в комплексной терапии хронического простатита способствует<sup>1,2</sup>:

- Уменьшению боли и нарушений мочеиспускания
- Уменьшению объема простаты
- Санации секрета простаты
- Сохранению сексуальной функции

1. Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Ноздрачев Н.А.  
Экспериментальная и клиническая урология. /-2015. -№4.  
С.74-6

2. Кульчавеня Е.В., Каприн А.Д., Коган М.И. и соавт.  
Эффективная фармакотерапия в урологии. /-2011. -№43.  
С.10-17



ИЛЬМИКС ГРУПП  
НАЦИОНАЛЬНАЯ КОМПАНИЯ

Телефон горячей линии 8-800-555-8-800  
ЗАО «ИльмиксГрупп»  
121248 г. Москва, Кутузовский пр-т, д. 12, стр. 2  
Тел.: +7 (495) 721-20-58

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ