



¹Новосибирский
НИИ туберкулеза
Росмедтехнологий

²РУДН

²Городская клиническая
больница № 20
Департамента
здравоохранения
города Москвы

³РостГМУ Минздрав-
соцразвития РФ

⁴СПбМАПО Росздрава

⁵Нижегородская ГМА
Росздрава

⁶РМАПО Росздрава

⁷«МираксФарма»

Предварительные результаты открытого многоцентрового исследования эффективности и безопасности терапии левофлоксацином и тамсулозином по сравнению с терапией левофлоксацином и тамсулозином при совместном назначении Индигалплюс у мужчин с хроническим простатитом категорий II и IIIA

Д.м.н., проф. Е.В. КУЛЬЧАВЕНЯ¹, д.м.н., проф. А.Д. КАПРИН²,
д.м.н., проф. М.И. КОГАН³, д.м.н. Х.С. ИБИШЕВ³,
д.м.н., проф. А.И. НОВИКОВ⁴, д.м.н., проф. В.Н. КРУПИН⁵,
д.м.н., проф. В.И. КИСЕЛЕВ⁶, В.М. ДРУХ⁷

Хронический простатит (ХП) остается третьим по распространенности заболеванием предстательной железы после рака и доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) [7].

К сожалению, не всегда возможно определить этиологию ХП, его конкретную форму и назначить соответствующее лечение.

ХП распространен у пациентов, которые, как правило, моложе 50 лет. Заболевание может сопровождаться нарушением эректильной функции, что вызывает психологические проблемы у мужчин [9, 10].

Именно поэтому ХП, безусловно, относится к категории социально значимых заболеваний. Авторы приводят промежуточные результаты исследования эффективности и безопасности использования Индигалплюс в комплексной терапии хронического простатита категорий II и IIIA.

Введение

В состав препарата Индигалплюс («МираксБиоФарма») входят три действующих компонента: индол-3-карбинол (ИЗС),

эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG) и экстракт плодов пальмы Serenoa repens. Противовоспалительная активность является одним из основных механизмов действия

препарата Индигалплюс. В ее основе лежит способность EGCG блокировать цитокин-зависимые пути стимуляции воспалительного процесса.

При проведении внутриклеточных TNF- α -индуцированных сигналов ключевую роль играет ядерный фактор NF- κ B, активирующий транскрипцию множества генов, ответственных за клеточную выживаемость, канцерогенез и воспалительные функции. В многочисленную группу генов, экспрессия которых повышается в результате активации данного каскада, входит ген, кодирующий циклооксигеназу-2 (COX-2) – фермент, участвующий в биосинтезе простагландинов (PG) PGE2 и PGF2 α – основных медиаторов воспаления. На эпителиальных опухолевых клетках различного происхождения уда-



лось показать, что EGCG в физиологических концентрациях эффективно ингибирует экспрессию COX-2. [2, 4].

Помимо этого имеются данные, свидетельствующие о том, что EGCG напрямую ингибирует TNF- α -индуцируемую активацию ядерного фактора транскрипции NF- κ B, который, как мы отмечали выше, является конечным эффектором сигнальных путей, индуцируемых провоспалительными цитокинами [3, 12], в частности медиатором доиммунного воспаления IL-1 [13]. С момента открытия и по настоящее время полифенолы зеленого чая и EGCG, как самый активный из них, позиционировались в первую очередь как сильнейшие антиоксидантные соединения. Как антиоксидант, EGCG в 100 раз более эффективен, чем витамин С, и в 25 раз более эффективен, чем витамин Е (α -токоферол). Антиоксидантная природа катехинов обусловлена наличием в их составе гидроксильных групп, превращающих данные соединения в молекулярные «ловушки» свободных радикалов. Именно благодаря этому свойству EGCG стал рассматриваться как биологически активное вещество.

Основной продукт метаболизма второй составляющей препарата Индигалплюс (I3C) – 3,3'-дииндолилметан (DIM) – обладает способностью активировать интерферон-зависимую сигнальную систему. Установлено, что DIM повышает экспрессию не только рецепторов IFN- γ , но и самого IFN- γ [14], а также ряда IFN- γ -респонсивных генов. В том же исследовании показано, что DIM и IFN- γ аддитивно ингибируют клеточную пролиферацию и синергично повышают уровень экспрессии белков главного комплекса гистосовместимости I класса (MHC-I), что увеличивает уровень экспрессии мРНК MHC-I-ассоциированных регуляторных белков. DIM также способен подавлять MDR-1 – трансмембранный белок-транспортер, обеспечивающий множественную лекарствен-

ную устойчивость, в том числе и в отношении азитромицина и доксициклина [8].

Третий компонент препарата Индигалплюс – экстракт плодов пальмы *Serenoa repens* – уже много лет применяется в урологической практике. Экстракт плодов пальмы *Serenoa repens* обладает противовоспалительным и противоотечным действием и традиционно используется в составе комплексной терапии хронического простатита. Главный механизм действия заключается в ингибировании синтеза простагландинов, что приводит к снижению проницаемости сосудов предстательной железы [5]. Его комбинация с индол-3-карбинолом и EGCG может обеспечивать синергическое действие при хроническом простатите, в первую очередь противовоспалительное.

Материалы и методы

Многоцентровое рандомизированное открытое сравнительное исследование со стратификацией по протоколу Ипл-Уро-162 начато в 2010 году в 5 клинических центрах. Набор пациентов страты XII II типа завершен в апреле 2011 года. Задачами исследования были:

- сравнить показатели уродинамики (Q_{\max} , Q_{ave} , V_{res}) у пациентов с хроническим простатитом категорий II и IIIA, получающих тамсулозин и левофлоксацин в комбинации с Индигалплюс, в сравнении с применением тамсулозина и левофлоксацина;
- сравнить изменение объема предстательной железы у пациентов с хроническим простатитом категорий II и IIIA, получающих тамсулозин и левофлоксацин в комбинации с Индигалплюс, в сравнении с применением тамсулозина и левофлоксацина;
- сравнить сроки наступления и полноту бактериологической санации секрета простаты у пациентов с хроническим простатитом категории II, получающих левофлоксацин в комбинации

с Индигалплюс, в сравнении с применением левофлоксацина;

- сравнить качество жизни, состояние сексуальной функции и интенсивность обструктивной и ирритативной симптоматики (по данным опросников IPSS, NIH-CPSI и IEF) у пациентов с хроническим простатитом категорий II и IIIA, получающих тамсулозин и левофлоксацин в комбинации с Индигалплюс, в сравнении с применением тамсулозина и левофлоксацина.

Планировалось провести открытое рандомизированное сравнительное многоцентровое исследование в 4 параллельных группах. По окончании скрининга производились стратификация пациентов по типу простатита и рандомизация в лечебные группы. Период лечения – 3 месяца. Период отдаленного наблюдения составлял 3 месяца после окончания лечения. Пациенты стратифицировались следующим образом:

- страта 1 – хронический простатит категории II – 60 человек;
 - страта 2 – хронический простатит категории IIIA – 60 человек.
- Пациенты были разделены согласно компьютерному листу рандомизации в следующие группы наблюдения:
- группа 1 – хронический простатит категории II – прием левофлоксацина по 500 мг 1 раз в сутки перорально 1 месяц и прием Индигалплюс по 670 мг (2 капсулы) 2 раза в сутки перорально 3 месяца (30 пациентов);
 - группа 2 – хронический простатит категории II – прием левофлоксацина по 500 мг 1 раз в сутки перорально 1 месяц (30 пациентов);
 - группа 3 – хронический простатит категории IIIA – прием тамсулозина по 0,4 мг 1 раз в сутки перорально и прием Индигалплюс по 670 мг (2 капсулы) 2 раза в сутки перорально 3 месяца (30 пациентов);
 - группа 4 – хронический простатит категории IIIA – прием тамсулозина по 0,4 мг 1 раз в сутки перорально 3 месяца (30 пациентов).



Таблица 1. Расписание процедур исследования

Процедура	Визит 0	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4
	Скрининг	1-й день	30 ± 3 дня	90 ± 5 дней	180 ± 10 дней
Информированное согласие	X				
Критерии включения/исключения	X				
Демографические данные	X				
Медицинский анамнез	X				
Физикальный осмотр	X	X	X	X	X
Подробное описание симптомов заболевания	X	X	X	X	X
Урологический осмотр с пальцевым ректальным исследованием	X ¹		X ¹	X ¹	X
Общий анализ крови ² , общий анализ мочи	X		X	X	X
Биохимический анализ крови ³	X			X	
Микроскопия секрета простаты	X ¹		X ¹	X ¹	X
4-стаканная проба с количественным микробиологическим исследованием ⁴	X		X	X	
Урофлоуметрия	X ⁵			X	X
ТРУЗИ	X ⁶			X	X
Опросники NIH-CPSI, IIEF, IPSS+QoL ⁷		X	X	X	X
Выдача препаратов		X	X		
Проверка нежелательных явлений	X	X	X	X	X

Примечание.

¹ Выполняется в рамках процедуры 4-стаканной пробы.

² Включает в себя определение гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, тромбоцитов, СОЭ.

³ Включает в себя определение уровней глюкозы, белка, креатинина, аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), общего билирубина (при наличии отклонений – фракций билирубина).

⁴ Если пациент принимал до начала исследования антибиотики, 4-стаканная проба проводится не ранее чем через 2 недели после прекращения их приема.

⁵ Если пациент принимал до начала исследования препараты, влияющие на уродинамику, урофлоуметрия проводится не ранее чем через 2 недели после прекращения их приема.

⁶ Допустимо использование данных ранее выполненного ТРУЗИ (трансректального УЗИ предстательной железы).

⁷ Опросники индекса симптомов простатита, индекса эректильной функции, индекса симптомов, связанных с простатой, заполняются в первую очередь среди процедур Визита.

Критерии включения:

1. Наличие письменного информированного согласия об участии в данном исследовании.
2. Возраст 18–60 лет.
3. Установлен диагноз хронического простатита категории II или IIIA, верифицированный 4-стаканной пробой.
4. Объем остаточной мочи (V_{res}) – менее 150 мл.
5. Отсутствие служебной или иной зависимости от лиц, имеющих отношение к проведению исследования и заинтересованных в его результатах.

Критерии исключения:

1. Установлен диагноз рака предстательной железы либо обнаружены иные злокачественные новообразования.

2. По данным урофлоуметрии во время скрининга максимальная объемная скорость тока мочи менее 5 мл/с.
3. В последние 2 недели перед исследованием проводилась терапия гиперплазии предстательной железы или хронического простатита.
4. Острая задержка мочеиспускания.
5. Наличие конкрементов в мочевом пузыре.
6. Стриктура уретры, склероз шейки мочевого пузыря.
7. Наличие в анамнезе оперативных пособий на органах малого таза.
8. Инфекции мочеполовой системы в фазе активного воспаления.
9. Тяжелые сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой и

неврологической систем, психиатрические заболевания, клинически значимая почечная и печеночная недостаточность (увеличение показателей в два и более раз) либо иные тяжелые заболевания, которые, по мнению исследователя, делают невозможным участие пациента в исследовании.

10. В течение 3 месяцев перед включением в исследование пациент получал терапию в рамках любого другого клинического исследования.

Пациенты не принимали рецептурные и безрецептурные препараты, запрещенные данным протоколом, за 14 дней до приема первой дозы исследуемых препаратов и вплоть до завершения исследования. К таким препаратам относи-



Таблица 2. Данные урофлоуметрии (распространенность признаков)

Группа	Число пациентов с положительным ответом на лечение	Число пациентов с отрицательным ответом на лечение	Значимость отличий p (по критерию χ^2)
Группа 1 (Индигалплюс и левофлоксацин)	4	1	
Группа 2 (левофлоксацин)	2	5	0,0790

Таблица 3. Значимость отличий между группами на Визитах 3 и 4 (односторонний критерий Стьюдента)

Показатель	Группа 1, $M \pm m$	Группа 2, $M \pm m$	p	n 1	n 2
$Q_{max} V3$, мл/с	33,15 \pm 13,83	27,62 \pm 10,670	0,206	6	8
$Q_{ave} V3$, мл/с	19,45 \pm 6,12	16,33 \pm 5,378	0,164	6	8
$V_{comp} V3$, мл	321,5 \pm 207,3	278,5 \pm 90,34	0,303	6	8
$V_{res} V3$, мл	3,33 \pm 8,17	11,87 \pm 9,61	0,052	6	8
$Q_{max} V4$, мл/с	32,62 \pm 8,37	20,47 \pm 1,67	0,026	5	3
$Q_{ave} V4$, мл/с	20,30 \pm 3,98	13,17 \pm 0,26	0,012	5	3
$V_{comp} V4$, мл	459,0 \pm 112,1	193,33 \pm 26,01	0,004	5	3
$V_{res} V4$, мл	4,00 \pm 6,52	1,67 \pm 2,89	0,294	5	3

лись: антибиотики, ингибиторы 5 α -редуктазы, селективные блокаторы α -адренорецепторов, агонисты лютеинизирующего рилизинг-гормона гипофиза, эстрогены, антиэстрогены, антиандрогены, препараты, содержащие экстракт пальмы ползучей (*Serenoa repens*) и экстракт коры сливы африканской (*Pugium africanum*), препараты, содержащие катехины зеленого чая (эпигаллокатехин-3-галлат, эпикатехин-3-галлат), препараты, содержащие дииндоллилметан, аскорбинген или индол-3-карбинол. Расписание процедур исследования представлено в таблице 1.

Результаты

В исследование были включены 75 пациентов. На момент проведения промежуточного анализа завершили его полностью в соответствии с протоколом 8 пациентов, еще 1 пациент выбыл преждевременно. Проанализированы данные 47 пациентов страты ХП II категории, завершивших Визит 2 (1 месяц), в том числе 39 – завершивших Визит 3 (3 месяца), а также 5 пациентов страты ХП IIIA категории, завершив-

ших Визит 2 (эти пациенты были включены только в анализ данных вопросников). Рандомизация пациентов, включенных в страту ХП II категории, была проведена в соответствии с листом рандомизации: 23 пациента в группу 1 (Индигалплюс и левофлоксацин) и 24 пациента – в группу 2 (левофлоксацин). Статистически

значимых отличий в исходных данных пациентов обнаружено не было, за исключением возраста, который был в среднем на 5 лет больше в группе 1. Таким образом, рандомизацию можно признать проведенной адекватно. Данные о случаях положительного ответа на лечение (увеличение максимальной/средней скоро-

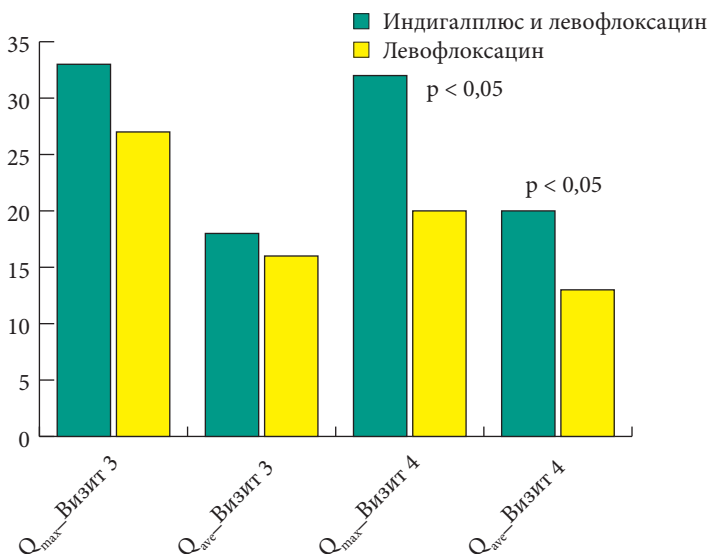

 Рис. 1. Значения уродинамических показателей Q_{max} и Q_{ave} (мл/с)



Таблица 4. Значимость отличий между группами на Визитах 2, 3 и 4 (критерий Манна – Уитни)

Показатель	Группа 1, М ± m	Группа 2, М ± m	p	n1	n2
IPSS_V2	2,71 ± 2,1	4,07 ± 3,82	0,347	31	29
QoL_V2	2,06 ± 0,85	2,34 ± 1,39	0,347	31	29
NIH_V2боль ¹	3,2 ± 2,09	3,41 ± 2,38	0,964	31	29
NIH_V2дизурия ²	1,42 ± 0,96	1,48 ± 1,18	0,923	31	29
NIH_V2_кж ³	3,81 ± 1,33	4,17 ± 2,61	0,411	31	29
NIH_V2всего ⁴	8,48 ± 3,26	9,07 ± 5,04	0,559	31	29
ПЕФ_V2	61,84 ± 13,32	63,57 ± 7,49	0,964	31	29
IPSS_V3	1,00 ± 1,5	2,33 ± 3,08	0,397	7	9
QoL_V3	0,71 ± 0,76	1,67 ± 1,50	0,153	7	9
NIH_V3боль	2,00 ± 2,38	2,56 ± 2,45	0,791	7	9
NIH_V3дизурия	0,28 ± 0,76	1,00 ± 1,12	0,185	7	9
NIH_V3_кж	1,14 ± 2,19	1,78 ± 1,56	0,223	7	9
NIH_V3всего	3,43 ± 5,22	5,33 ± 3,93	0,153	7	9
ПЕФ_V3	64,57 ± 9,11	65,44 ± 6,42	0,873	7	9
IPSS_V4	0,00 ± 0,00	0,67 ± 1,15	0,456	5	3
QoL_V4	0,00 ± 0,00	0,67 ± 0,58	0,136	5	3
NIH_V4боль	0,00 ± 0,00	5,33 ± 1,15	0,025	5	3
NIH_V4дизурия	0,00 ± 0,00	0,67 ± 1,15	0,456	5	3
NIH_V4_кж	0,00 ± 0,00	3,33 ± 3,51	0,136	5	3
NIH_V4всего	0,00 ± 0,00	9,33 ± 4,93	0,025	5	3
ПЕФ_V4	72,40 ± 2,88	69,67 ± 5,77	0,654	5	3

Примечание.

¹ Индекс NIH-CPSI, домен «боль».

² Индекс NIH-CPSI, домен «дизурия».

³ Индекс NIH-CPSI, домен «качество жизни».

⁴ Индекс NIH-CPSI, суммарный.

Таблица 5. Значимость отличий между группами на Визитах 1–4 (критерий Стьюдента)

Показатель	Группа 1, М ± m	Группа 2, М ± m	p	n 1	n 2
Лейкоциты_V1 ¹	32,00 ± 22,80	28,38 ± 22,07	0,514	34	32
Лейкоциты_V2	3,55 ± 5,49	4,76 ± 6,32	0,430	31	29
Лейкоциты_V3	1,45 ± 2,24	3,55 ± 7,24	0,202	22	22
Лейкоциты_V4	2,00 ± 2,24	8,25 ± 14,52	0,366	5	4
Объем простаты_V1, мл	30,03 ± 11,93	26,63 ± 8,65	0,209	33	29
Объем простаты_V3, мл	30,22 ± 7,92	29,34 ± 8,73	0,849	6	8
Объем простаты_V4, мл	28,22 ± 11,98	23,43 ± 10,01	0,584	5	3
Log_V1 ²	2,67 ± 1,55	2,80 ± 1,43	0,756	23	24
Log_V2	0,92 ± 1,34	1,55 ± 2,02	0,235	22	21
Log_V3	0,52 ± 0,92	1,63 ± 2,13	0,038	20	20
Число возбудителей_V1 ³	1,45 ± 0,67	1,83 ± 1,05	0,156	22	24
Число возбудителей_V2	0,55 ± 0,74	0,76 ± 0,70	0,330	22	21
Число возбудителей_V3	0,50 ± 0,76	0,84 ± 1,01	0,239	20	20

Примечание.

¹ Число лейкоцитов в секрете простаты, шт. в поле зрения.

² Логарифм числа КОЕ в 1 мл секрета простаты.

³ Число высянных в секрете простаты видов микроорганизмов.



сти потока (Q_{max}/Q_{ave}) по данным урофлоуметрии более чем на 20% представлены в таблице 2. Очевидная тенденция к большей частоте положительного ответа на лечение в группе 1 на данном количестве пациентов еще не достигает статистической значимости. Значимые отличия выявлены по средним показателям Q_{max} , Q_{ave} и объема мочеиспускания (V_{comp}) на Визите 4, которые оказались значительно выше в группе 1. Такая тенденция стала заметной уже на Визите 3, хотя и не достигла статистической значимости (табл. 3). Общие данные Q_{max} , Q_{ave} по группам 1 (Индигалплюс и левофлоксацин, $n = 6$) и 2 (левофлоксацин, $n = 8$) на Визитах 3–4 представлены на рисунке 1.

Данные о различиях в субъективных показателях (шкала оценки простатических симптомов – IPSS, индексы качества жизни – QoL и NIH-CPSI) были рассмотрены как при продольном (между Визитом 1 и Визитом 3), так и при поперечном сравнении (между группами). В группе 2 при продольном сравнении отсутствовали различия в индексе IPSS, QoL и домене «дизурия» индекса NIH-CPSI. При этом в группе 1 все эти отличия были статистически значимы. В обеих группах отсутствовали значимые отличия в международном индексе эректильной дисфункции – IIEF. Данные о межгрупповых отличиях на Визитах 2, 3 и 4 приведены в таблице 4. Значимые отличия были обнаружены на Визите 4 в величине индекса NIH-CPSI (в целом и по домену «боль»). Общие данные индексов IPSS, QoL и NIH-CPSI на Визитах 1–4 представлены на рисунке 2. Данные об этиологической структуре бактериального простатита представлены на рисунке 3. Наиболее часто в составе бактериальной флоры, высеваемой из секрета простаты, обнаруживался *St. haemolyticus* (19%), далее по частоте следовали *St. epidermidis* (18%) и *Ent. faecalis* (14%). Таким образом, подавляющее большинство составляли грамположительные микроорганизмы. Моноинфекция

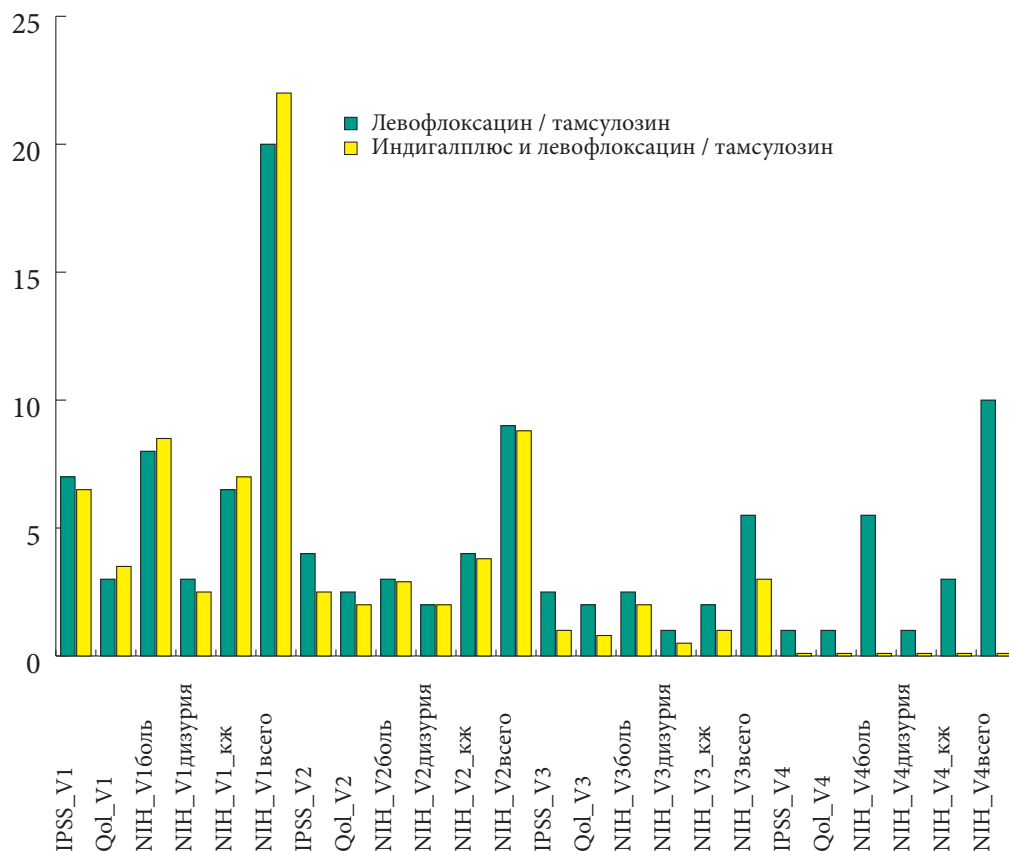


Рис. 2. Индексы IPSS, QoL и NIH-CPSI на Визитах 1–4

наблюдалась у 54% пациентов, в остальных случаях были обнаружены бактериальные ассоциации из 2-4 возбудителей. Данные о межгрупповых отличиях (объем предстательной железы, количество лейкоцитов в секрете простаты и бактериологические показатели) на Визитах 1–4 приведены в таблице 5. Значимые отличия были обнаружены в уровне бактериальной обсемененности секрета простаты на Визите 3. Отмечена также тенденция к снижению числа лейкоцитов в секрете простаты в группе 1 по сравнению с группой 2 на Визитах 2–4 (рис. 4). Данные по частоте микробиологической санации секрета простаты (от первоначального возбудителя), а также частоты реинфекции (повторного выявления инфекции, но уже иным возбудителем) в группах 1 и 2 и значимости отличий между ними представлены в таблице 6. В большинстве случаев курс тера-

пии позволил достичь эрадикации первоначально высеваемого микроорганизма. Тем не менее к Визиту 3 (то есть через 2 месяца после окончания антибиотикотерапии) у многих пациентов было отмечено выявление в секрете простаты новых микроорганизмов

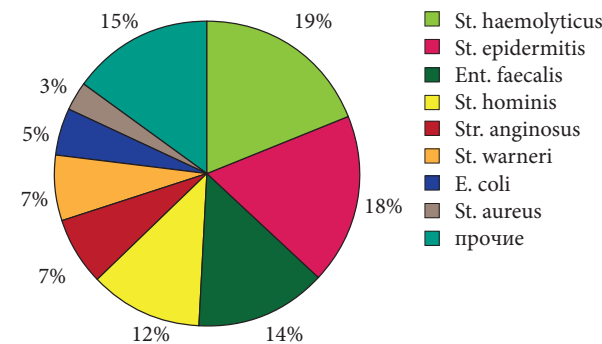


Рис. 3. Результаты микробиологического исследования секрета простаты пациентов с ХП II категории до начала лечения



Таблица 6. Частота эрадикации первоначального возбудителя и реинфекции и значимость их отличий в группах 1 и 2 (критерий χ^2)

Группа	Число пациентов с эрадикацией первоначального возбудителя			Число пациентов с выявлением инфекции другим микроорганизмом		
	эрадикация	персистенция	всего	санирован / персистенция первоначального возбудителя	выявление иного микроорганизма	всего
Группа 1 (Индигалплюс и левофлоксацин)	21	0	21	15	5	20
Группа 2 (левофлоксацин)	19	2	21	12	8	20
p (группа 1 / группа 2)	0,1473			0,3112		

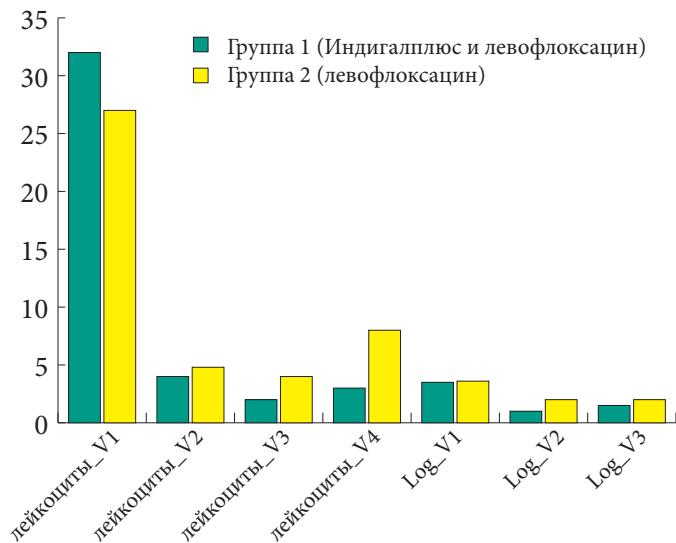


Рис. 4. Число лейкоцитов (шт. в поле зрения) и уровень бактериальной обсемененности (\log_{10} (КОЕ/мл)) в секрете простаты

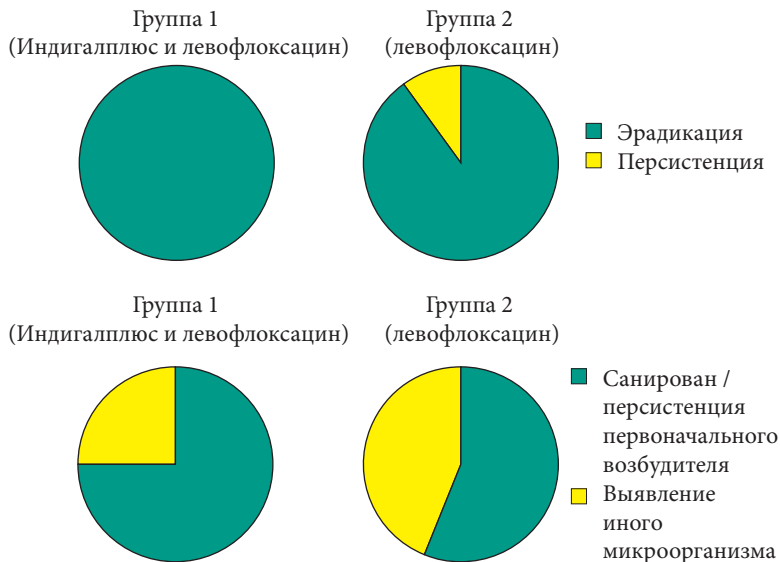


Рис. 5. Частота эрадикации первоначального возбудителя и выявления иного микроорганизма к Визиту 3

(не высевавшихся до лечения). Среди данных пациентов, как и у больных с персистенцией первоначального возбудителя, также отмечались худшие показатели индексов симптомов NIH-CPSI и IPSS (3,3 и 1,1 против 4,0 и 3,5 соответственно) (рис. 5). В группе 1 отмечена тенденция к снижению частоты персистенции первоначального возбудителя ХП и частоты выявления новых возбудителей, не достигшая на данном числе больных уровня статистической значимости. В ходе исследования нежелательных явлений в обеих группах у пациентов, включенных в промежуточный анализ, зарегистрировано не было.

Выводы

Включение Индигалплюс в состав стандартной терапии хронического простатита приводит к улучшению уродинамических показателей у пациентов и отдаленных результатов лечения: снижаются индекс NIH-CPSI, бактериальная обсемененность и содержание лейкоцитов в секрете простаты. В группе больных, применявших Индигалплюс в комбинации со стандартной терапией, также отмечена тенденция к снижению частоты персистенции первоначального возбудителя ХП и частоты выявления новых возбудителей, не достигшая уровня статистической значимости у данного числа пациентов. Индигалплюс является безопасным средством в лечении ХП, поскольку в ходе применения препарата побочных эффектов зарегистрировано не было.