

Открытое рандомизированное сравнительное исследование эффективности терапии мужчин с хроническим простатитом категорий II и IIIА левофлоксацином и тамсулозином в комбинации с препаратом ИндигалПлюс

М.И. Коган, Е.В. Кульчавеня, А.Д. Каприн, А.И. Новиков, В.Н. Крупин, Х.С. Ибишев, Л.М. Родыгин, В.И. Киселев, В.М. Друх

Сведения об авторах:

Коган М.И. – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС ГОУ ВПО РостГМУ, 344022, г.Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 29, e-mail: dept_kogan@mail.ru

Kogan M. I. – Dr. Sc., Professor, Honored Scientist of Russia, head of the department of urology and reproductive health with the course of pediatric urology and andrology of Rostov state medical university, 344022, Rostov-on-Don, 29 per. Nahichevansky, e-mail: dept_kogan@mail.ru

Кульчавеня Е.В. – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУ Новосибирский НИИ туберкулеза Минздрава России, руководитель отдела урологии. Профессор кафедры туберкулеза Новосибирского медицинского университета. e-mail: urotub@yandex.ru

Kulchavenya E.V. – Dr. Sc., professor, chief researcher of Novosibirsk scientific research institute of tuberculosis of Ministry of Health of Russia, head of the department of urology. Professor of department of tuberculosis of the Novosibirsk medical university.

Каприн А.Д. – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; генеральный директор ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, директор МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии РУДН, главный уролог АН РФ

Kaprin A.D. – Dr. Sc., professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, General Director of FSBI "NMRRС" of the Ministry of Health of Russia; Director P.A. Herzen MSROI – branch FGBI "NMRRС" of Ministry of Health of Russia; Head of the Department of Urology and Surgical Nephrology of RUFР; the chief urologist of Academy of Sciences of Russia.

Новиков А.И. – д.м.н., профессор, заведующий урологическим онкологическим отделением ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»

Novikov A.I. – Dr. Sc., Professor, Head of the Oncology Department of Urology of "St. Petersburg Clinical Research Center specialized types of medical care (Oncology)"

Крупин В.Н. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии им. Е.В. Шахова Нижегородской государственной медицинской академии

Krupin V.N. – Dr. Sc., Professor, Head of the Department of Urology of Shakhov Nizhny Novgorod State Medical Academy

Ибишев Х.С. – доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии Ростовского государственного медицинского университета e-mail: ibishev22@mail.ru

Ibishev H.S. – Dr. Sc., professor of urology department of Rostov state medical university, e-mail: ibishev22@mail.ru

Родыгин Л.М. – к.м.н., ассистент кафедры урологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова. e-mail: Rodyginlm@mail.ru

Rodigin L.M. – PhD, Assistant of the Urology Department of nord-west I.I. Mechnikov Medical University. e-mail: Rodyginlm@mail.ru

Киселев В.И. – член-корр. РАН, доктор биологических наук, профессор, зам. директора по науке Института медико-биологических проблем Российского университета дружбы народов, советник директора Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»

Kiselev V.I. – Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Dr. Sc., professor, deputy director for Research of the Institute of Biomedical Problems of the Russian Peoples' Friendship University, Advisor to the Director of the National Research Center "Kurchatov Institute"

Друх В.М. – к.м.н., руководитель научных проектов Института медико-биологических проблем Российского университета дружбы народов, e-mail: DruhVM@ilmixgroup.ru

Druh V.M. – PhD, head of the research projects of the Institute of Biomedical Problems of the Russian Peoples' Friendship University, e-mail: DruhVM@ilmixgroup.ru

Хронический простатит (ХП) по данным международной статистики является одним из наиболее распространенных заболеваний мужчин моложе 50 лет [1]. Частота клинических проявлений ХП у мужчин увеличивается с возрастом, составляя 6,3% в 30-летнем возрасте и 12,6% – в 50-летнем [2, 3].

Согласно современной классификации выделяют ХП бактериального (категория II) и небактериального генеза (категория III). ХП категории II сопровождается признаками инфекции, повышением количества лейкоцитов и бактерий в секрете предстательной железы (ПЖ) и моче [4]. ХП категории III – хронический небактериальный простатит или синдром хронической тазовой

боли – характеризуется болями в урогенитальной области и учащенным и болезненным мочеиспусканием при отсутствии бактериальной инфекции и в свою очередь подразделяется на воспалительный (категория IIIА) и невоспалительный синдром хронической тазовой боли (категория IIIВ). Для ХП категории IIIА характерны воспалительные процессы, приводящие к нарушению морфологии и нормального функционирования ПЖ, при этом в секрете ПЖ присутствуют лейкоциты. Воспалительный ХП категории IIIВ клинически проявляется отсутствием урогенитального воспаления.

Этиология и патогенез ХП категории II обусловлены грамм-положительными микроорганизмами: *E.coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *En-*

terobacter spp., и, в меньшей степени, грамотрицательными *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* [5]. В последние годы большую роль в развитии бактериального ХП отводят хламидийной инфекции [6]. В тоже время, роль микоплазм, уреоплазм, вирусов в этиологии ХП остается до конца не изученной [7, 8].

При доказанности бактериальной природы заболевания (ХП категории II) применяется традиционная антибиотикотерапия. Широко используется антибактериальный препарат левофлоксацин из группы трифторхинолонов, обладающий малой токсичностью. Левофлоксацин влияет на грамположительную и грамотрицательную флору, воздействуя на микроорганизмы в любой стадии – на растущие, покоящиеся и делящиеся клетки. Эф-

фективность левофлоксацина продемонстрирована в мультицентровом рандомизированном двойном слепом исследовании при лечении бактериального ХП [9].

Альтернативной группой препаратов являются α -адреноблокаторы, ярким представителем которых является один из наиболее селективных препаратов – тамсулозин, который обеспечивает восстановление дисфункционального мочеиспускания. Использование тамсулозина при ХП продемонстрировало положительный клинический эффект как в отечественных, так и зарубежных исследованиях. В ряде работ было зарегистрировано как краткосрочное, так и долгосрочное снижение симптомов по шкалам качества жизни и улучшение показателей уродинамики [10-13].

В настоящее время признано, что терапия больных ХП должна быть комплексной, направленной на все вероятные этиологические и патогенетические факторы заболевания, поэтому поиск новых терапевтических возможностей и подходов весьма актуален.

В состав препарата ИндигалПлюс (ЗАО «МираксБиоФарма») входят три действующих компонента: индол-3-карбинол (I3C), эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG) и экстракт плодов пальмы *Serenoa repens*, которые позволяют влиять на различные звенья патогенеза ХП.

Доказано, что развитие провоспалительной реакции обусловлено в основном рецептор-опосредованной стимуляцией факторов роста [14]. Фактор некроза опухоли TNF- α является основным эффекторным цитокином, секретируемым многими клетками (макрофагами, моноцитами, нейтрофилами и т.д.) в ответ на бактериальные инфекции [15]. TNF- α активирует каскад цитоплазматических и рецепторных тирозин-киназ и, как результат, активирует транскрипционные факторы. В результате активации подобных каскадов, в частности, повышается экспрессия гена, кодирую-

щего циклооксигеназу-2 (COX-2) – фермента, участвующего в биосинтезе простагландинов (PG) PGE2 и PGF2 α – основных медиаторов воспаления [16].

Противовоспалительная активность является одним из основных механизмов действия препарата ИндигалПлюс. В основе действия EGCG лежит способность блокировать цитокин-зависимые пути стимуляции воспалительного процесса [17]. EGCG напрямую ингибирует TNF- α -индуцируемую активацию ядерного фактора транскрипции NF- κ B, активирующего транскрипцию множества генов, ответственных за клеточную выживаемость и воспалительные функции [18]. EGCG также обладает мощным антипролиферативным свойством и оказывает влияние на ряд других молекулярных процессов, а именно, вызывает избирательный апоптоз трансформированных клеток посредством усиления прооксидантной активности, блокирует неогенез, ингибирует инвазивные процессы [19].

I3C также обладает комплексным воздействием на сигнальные воспалительные пути, благодаря блокировке фермента COX-2, участвующего в биосинтезе простагландинов (PGE2) [20]. Более того, I3C, как и EGCG, мешает передаче пролиферативных сигналов в результате ингибирования фактора транскрипции NF- κ B, который является основным активатором большого числа генов, вовлеченных в пролиферацию и воспаление [21, 22].

Экстракт плодов пальмы *Serenoa repens* оказывает противовоспалительное и противоотечное действие, ингибирует синтез простагландинов, снижает проницаемость сосудов предстательной железы [23].

Стоит отдельно отметить, что I3C и EGCG обладают самостоятельной антибактериальной активностью в отношении патогенных для человека антибиотико-резистентных микроорганизмов [24, 25]. Кроме того, I3C и EGCG усиливают действие антибиотиков и повышают

чувствительность резистентных микроорганизмов к действию антибактериальных агентов [26, 27].

Цель настоящего исследования – сравнительная оценка эффективности и безопасности комбинации левофлоксацина и тамсулозина с препаратом ИндигалПлюс в терапии хронического простатита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В открытом рандомизированном сравнительном исследовании принял участие 121 пациент в возрасте 18-60 лет с диагнозом хронический простатит (ХП) категории II или IIIA, верифицированным 4-хстанканной пробой. Исходно пациенты имели объем остаточной мочи \leq 150 мл и максимальную объемную скорость потока мочи \geq 5 мл/с.

В исследование не включались пациенты с установленным диагнозом рак ПЖ и другими злокачественными новообразованиями, острой задержкой мочеиспускания, наличием конкрементов в мочевом пузыре, стриктурой уретры, склерозом шейки мочевого пузыря, инфекциями мочеполовой системы в фазе активного воспаления. Критериями невключения в исследование также были: оперативные вмешательства на органах малого таза в анамнезе, терапия гиперплазии ПЖ или ХП в последние 2 недели перед исследованием, тяжелые сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой и нервной систем, наличие психиатрического 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. Не допускалось использование других экспериментальных лекарственных препаратов за 3 месяца до начала исследования.

Скрининг проводили за 21 день до начала приема препарата. Обследование проходило с применением

клинических, инструментальных и лабораторных методов. В ходе скрининга осуществляли сбор медицинского анамнеза, физикальное обследование, определение основных жизненно важных функций организма (температуры тела, измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхания). В ходе скрининга также проведены: 4-хстаканная проба, урологический осмотр с пальцевым ректальным исследованием и микроскопическим анализом секрета ПЖ, урофлоуметрия (определение максимальной скорости мочеиспускания – Q_{max} , средней скорости потока мочи (Q_{ave})), трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) ПЖ с определением объема остаточной мочи (V_{res}). Лабораторные исследования включали общие анализы крови и мочи, а также биохимический анализ крови (определение уровня общего белка, глюкозы, креатинина, общего билирубина, активности аспаратамино-трансферазы (АСТ), аланинамино-трансферазы (АЛТ)). Также проводилась диагностика гепатитов В и С, ВИЧ-инфекции, анализ крови на RW.

По окончании скрининга произведена стратификация пациентов по типу ХП и рандомизация в 4 параллельные лечебные группы с равным количеством пациентов. Пациенты рандомизированы в следующие группы наблюдения:

I группа – хронический простатит категории II – прием левофлоксацина по 500 мг 1 раз в сутки перорально 1 месяц и прием ИндигалПлюс по 2 капсулы 2 раза в сутки перорально 3 месяца;

II группа – хронический простатит категории II – прием левофлоксацина по 500 мг 1 раз в сутки перорально 1 месяц;

III группа – хронический простатит категории IIIА – прием тамсулозина по 400 мг 1 раз в сутки перорально и прием ИндигалПлюс по 2 капсулы 2 раза в сутки перорально 3 месяца;

IV группа 4 – хронический

простатит категории IIIА – прием тамсулозина по 400 мг 1 раз в сутки перорально 3 месяца.

Период лечения пациентов составил 3 месяца. Период отдаленного наблюдения (follow-up) продолжался 3 месяца после окончания лечения. Контрольные визиты, осуществлялись в начале исследования (Визит 1) и через 30 (Визит 2), 90 (Визит 3) и 180 (Визит 4) дней после первого приема препарата.

На контрольных визитах исследователи повторно проводили физикальное обследование и определяли основные жизненно важные функции организма. На всех контрольных визитах пациенты также заполняли опросники для оценки простатических симптомов: IPSS+QoL (международная система суммарной оценки симптомов при заболеваниях ПЖ, индекс качества жизни), NIH-CPSI (бальная шкала оценки симптомов хронического простатита) и IIEF (международный индекс эректильной функции). Урологический осмотр с пальцевым ректальным исследованием и микроскопия секрета ПЖ проводились на Визитах 2, 3 и 4. Показатели уродинамики исследователи определяли на Визитах 3 и 4. Для страты с ХП категории II на Визитах 2 и 3 дополнительно проводилась 4-хстаканная проба с количественным микробиологическим исследованием.

Главный критерий эффективности (положительный ответ на лечение) – доля пациентов с увеличением Q_{max} или Q_{ave} не менее чем на 20% к 3 месяцу лечения. Оценка эффективности терапии проводилась также на основании сравнения показателей уродинамики (Q_{max} , Q_{ave} , V_{res}), изменения объема ПЖ, качества жизни, интенсивности обструктивной и ирритативной симптоматики и состояния сексуальной функции (по данным опросников IPSS, NIH-CPSI и IIEF) у пациентов с ХП категорий II и IIIА, получающих тамсулозин и левофлоксацин в комбинации с ИндигалПлюс в сравнении с применением тамсулозина и левофлоксацина. Кроме того, у пациентов с ХП категории

II в группах, получающих левофлоксацин в комбинации с ИндигалПлюс и только левофлоксацин, проводилось сравнение сроков наступления и полноты бактериологической санации секрета ПЖ.

Безопасность и переносимость терапии оценивалась на основании субъективных симптомов и ощущений, сообщаемых пациентом, и объективных данных, полученных в процессе лечения. Учитывалась динамика лабораторных показателей, а также частота возникновения и характер нежелательных явлений.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование эффективности и безопасности комбинации левофлоксацина и тамсулозина с препаратом ИндигалПлюс в терапии ХП II и IIIА категории включен 121 пациент (средний возраст 38,2±9,9 лет).

Пациенты были разделены на 2 страты по 2 группы в каждой: I группа представлена пациентами с ХП категории II, которые в качестве лечения получали левофлоксацин в дозе 500 мг/сутки на протяжении одного месяца и ИндигалПлюс по 2 капсулы 2 раза в сутки три месяца, во II группу вошли пациенты с диагнозом ХП категории II с последующим назначением левофлоксацина в дозе 500 мг/сутки в течение одного месяца, группа III с диагнозом ХП категории IIIА представлена пациентами с ХП категории II, которые в качестве лечения получали тамсулозин в дозе 400 мг/сутки на протяжении одного месяца и ИндигалПлюс по 2 капсулы 2 раза в сутки три месяца, пациенты IV группы с диагнозом ХП категории IIIА получали тамсулозин по 400 мг/сутки в течение трех месяцев. Рандомизацию можно признать проведенной адекватной, так как статистически значимых отличий в исходных данных пациентов обнаружено не было, за исключением объема ПЖ, который был несколько больше в группе I. В исследовании к моменту окончания осталось 115 пациентов (6 выбыло).

По окончании исследования проводилась оценка главного критерия эффективности – доля пациентов с ростом Q_{max} или Q_{ave} не менее чем на 20% к 3-ему месяцу лечения. Для этого проводилось сравнение показателей уродинамики (Q_{max} , Q_{ave} , V_{res}) у пациентов с хроническим простатитом категорий II и IIIA, получающих тамсулозин и левофлоксацин в комбинации с ИндигалПлюс (группы I и III), в сравнении с применением тамсулозина и левофлоксацина (группы II и IV).

Данные о результатах лечения (прирост Q_{max} или Q_{ave} более чем на 20%) представлены в таблице 1.

Таким образом, статистически значимый эффект клинически значимого улучшения уродинамических показателей присутствует в группах I и III – у пациентов с ХП категории II, принимавших ИндигалПлюс в дополнение к антибиотикотерапии.

Дополнительно были проанализированы отличия в показателях уродинамики внутри групп (динамика между визитами). В группе I (прием «ИндигалПлюс и левофлоксацин» в страте ХП категории II) Q_{max} значительно увеличилась с $19,83 \pm 10,52$ мл/с на этапе скрининга до $24,71 \pm 10,86$ мл/с ($p=0,02$) к моменту окончания исследования. Значимые отличия также выявлены в группе «ИндигалПлюс и левофлоксацин» по среднему показателю V_{res} : объем остаточной мочи уменьшился с $17,83 \pm 12,90$ мл до $9,66 \pm 10,36$ мл ($p=0,004$) (рис. 1).

Также значимые отличия выявлены между Визитом скрининга и Визитом 4 у пациентов III группы

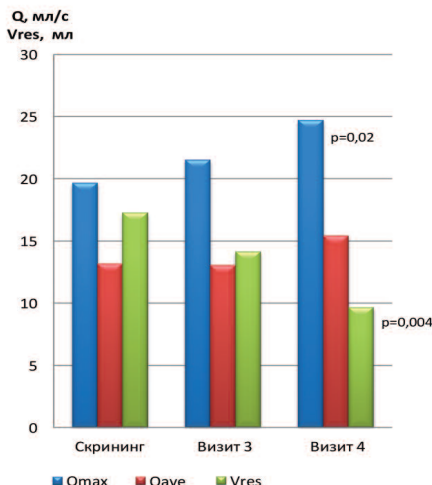


Рис. 1. Динамика уродинамических показателей Q_{max} и Q_{ave} (мл/с) и объема остаточной мочи V_{res} (мл) у пациентов I группы («ИндигалПлюс и левофлоксацин») в страте ХП категории II (показаны значимые отличия от значений на скрининге)

(«ИндигалПлюс и левофлоксацин») в страте ХП категории IIIA по средним показателям Q_{ave} и V_{res} . Средняя скорость потока мочи Q_{ave} увеличилась с $13,52 \pm 5,24$ мл/с до $16,56 \pm 3,37$ мл/с ($p=0,005$), а объем остаточной мочи уменьшился с $15,52 \pm 14,24$ мл до $4,55 \pm 8,55$ мл ($p=0,001$) (рис. 2).

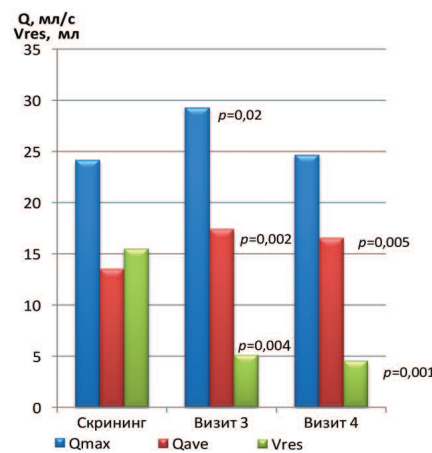


Рис. 2. Динамика уродинамических показателей Q_{max} и Q_{ave} (мл/с) и объема остаточной мочи V_{res} (мл) у пациентов I группы («ИндигалПлюс и тамсулозин») в страте ХП категории IIIA (показаны значимые отличия от значений на скрининге)

Таблица 1. Количество больных с изменением результатов урофлоуметрии на визите 4

Группа	Число пациентов с положительным уродинамическим ответом на лечение	Число пациентов с отрицательным уродинамическим ответом на лечение	Значимость отличий p (по критерию χ^2)
Группы I, III («ИндигалПлюс и левофлоксацин/тамсулозин»)	33	25	0,009
Группы II, IV («левофлоксацин/тамсулозин»)	19	39	
Группа I («ИндигалПлюс и левофлоксацин»)	20	9	0,003
Группа II («левофлоксацин»)	9	21	
Группа III («ИндигалПлюс и тамсулозин»)	13	16	0,483
Группа IV («тамсулозин»)	10	18	

Значимых отличий по средним показателям Q_{max} , Q_{ave} и V_{res} не наблюдалось в группах, получавших только стандартную терапию.

Оценка противовоспалительного эффекта терапии проводилась на основании данных о межгрупповых отличиях по количеству лейкоцитов в секрете ПЖ и бактериологическим показателям. Сравнение по данным показателям на Визитах 1–4 проводилось у пациентов с ХП категории II, получающих левофлоксацин в комбинации с ИндигалПлюс (группа I), и получающих только левофлоксацин (группа II) (рис. 3). Значимые отличия были обнаружены в уровне числа лейкоцитов и бактериальной обсемененности в секрете ПЖ на Визите 3 ($p=0,047$ и $p=0,046$, соответственно).

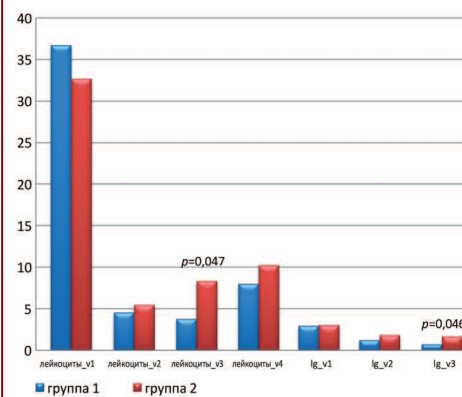


Рис. 3. Число лейкоцитов в секрете ПЖ (штук в поле зрения) на Визитах 1-4 и уровень бактериальной обсемененности (lg(KOE/мл)) секрета ПЖ

В ходе исследования проводилось также сравнение сроков наступления и полноты бактериологической санации секрета ПЖ в группах 1 и 2 у пациентов с ХП категории II, получающих левофлоксацин в комбинации с ИндигалПлюс и только левофлоксацин.

По данным бактериологического исследования секрета ПЖ эрадикация возбудителя была достигнута в 96,7% случаев в группе I и в 80,6% в группе II, при этом в группе I приема «ИндигалПлюс и левофлоксацин» эрадикация первоначального возбудителя происходила значительно чаще ($p=0,049$). Инфекция новым возбудителем в группе «ИндигалПлюс и левофлоксацин»

Таблица 2. Частота эрадикации первоначального возбудителя и инфекции новым возбудителем и значимость их отличий в группах 1 и 2 (критерий χ^2)

Группа	Эрадикация (кол-во пациентов)	Нет эффекта (кол-во пациентов)	p (группа I / группа II)	Нет инфекции новым возбудителем (кол-во пациентов)	Инфекция новым возбудителем (кол-во пациентов)	p (группа I / группа II)
Группа I (ИндигалПлюс и левофлоксацин) (n=30)	29	1	0,049	19	11	0,029
Группа II (левофлоксацин) (n=31)	25	6	–	11	20	–

Таблица 3. Данные индексов IPSS, QoL, NIH-CPSI и IIEF пациентов первой и второй страт на Визите 1 и Визите 4

Группа	IPSS_V1	IPSS_V4	QoL_V1	QoL_V4	NIH-CPSI_V1	NIH-CPSI_V4	IIEF_V1	IIEF_V4
I	7,23±3,38	1,28±2,07	3,70±0,88	0,93±1,19	22,17±6,73	3,48±5,32	57,60±16,04	65,07±16,14
II	7,59±6,45	3,5±4,33	3,16±1,42	1,7±1,29	20,40±5,84	10,13±6,03	59,22±10,04	64,63±7,47
III	6,62±0,81	1,38±2,58	2,93±0,96	0,90±1,18	21,59±5,95	3,00±4,76	63,59±8,44	68,72±4,31
IV	6,18±4,71	3,68±3,98	2,71±0,98	2,11±0,99	20,21±6,18	11,04±6,23	59,57±19,01	57,00±19,38

происходила реже, чем в группе приема только левофлоксацина, отличия между группами значимы ($p=0,029$) (табл. 2).

По результатам исследования также проведено сравнение качества жизни, состояния сексуальной функции и интенсивности обструктивной и ирритативной симптоматики (по данным опросников IPSS, NIH-CPSI и IIEF) с целью объективизации жалоб больных у пациентов с ХП категорий II и IIIA, получающих тамсулозин и левофлоксацин в комбинации с ИндигалПлюс в сравнении с применением тамсулозина и левофлоксацина.

Данные индексов IPSS, QoL, NIH-CPSI и IIEF пациентов первой и второй страт на первом и последнем визите представлены в таблице 3.

Значимые отличия в показателях обнаружены были в страте ХП категории II через 90 дней после начала лечения (Визит 3) в величине индекса IPSS и NIH-CPSI (в целом и по доменам «боль» и «качество жизни») и IIEF (табл. 3).

Полученные данные позволяют отметить эффективное влияние совместной терапии ИндигалПлюс и левофлоксацина на качество жизни пациентов.

В страте ХП категории IIIA значимые отличия обнаружены

были на Визите 2 в величине индекса NIH-CPSI (в целом и по всем доменам), на Визите 3 – в величине индекса QoL и NIH-CPSI (в целом и по доменам «боль» и «качество жизни»), IIEF (в целом и по домену «эректильная функция»), а на Визите 4 – во всех указанных индексах и их доменах.

Наконец было проведено сравнение изменения объема предстательной железы у пациентов с ХП категорий II и IIIA, получающих тамсулозин и левофлоксацин в комбинации с ИндигалПлюс в сравнении с применением тамсулозина и левофлоксацина (рис. 4-5).

Достоверных различий размеров ПЖ до и после лечения выявлено не было, несмотря на некоторую тенденцию к уменьшению размеров ПЖ после лечения. Вероятно, для получения более выраженных положительных изменений необходима более продолжительная терапия комбинацией препаратов.

Необходимо также отметить

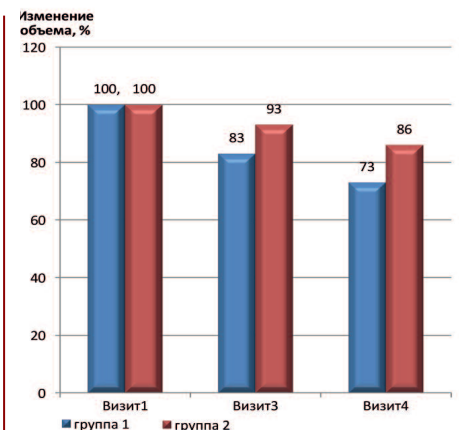


Рис. 4. Динамика объема предстательной железы в страте ХП категории II (исходный объем принят за 100%)

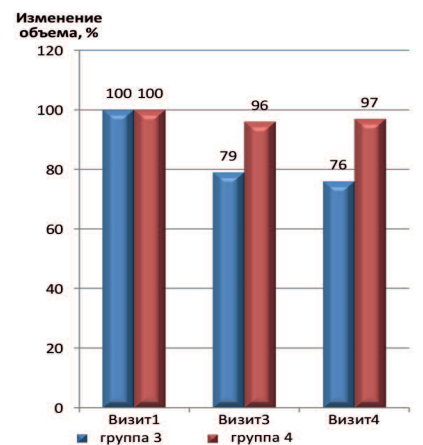


Рис. 5. Динамика объема ПЖ в страте ХП категории IIIA (исходный объем принят за 100%)

Таблица 4. Нежелательные явления

Группа	Страта	Описание	Тяжесть	Нежелательное явление разрешилось в период участия пациента в исследовании?
1	ХП категории II	травма уздечки полового члена	легкая	да
3	ХП категории IIIA	эритроцитурия из-за солевого диатеза	легкая	да
4	ХП категории IIIA	боли в промежности. дискомфорт при мочеиспускании	умеренная	нет
4	ХП категории IIIA	обострение ХП: боль в промежности, мошонке, внизу живота. дискомфорт при мочеиспускании	тяжелая	да

хорошую переносимость препарата ИндигалПлюс больными. В ходе исследования было зарегистрировано 4 нежелательных явления (НЯ) в обеих стратах (табл. 4) – два в группах I и III, получающих ИндигалПлюс, (частота 3,39%, 95% ДИ 0,41%-11,7%) и два в группах II и IV, получающих только левофлоксацин/тамсулозин (частота 3,33%, 95% ДИ 0,41%-11,5%). Значимых отличий в частоте НЯ между группами не было ($p=0,98$). Серьезных НЯ зарегистрировано не было. Тяжесть НЯ охарактеризована исследователями в двух случаях как легкая, в одном – как умеренная, и в одном – как тяжелая. Связь НЯ с приемом исследуемых препаратов, по мнению исследователей, отсутствовала во всех случаях. Таким образом, в группе терапии препаратом ИндигалПлюс не отмечалось большее количество НЯ по сравнению с группой, получавшей только стандартную терапию.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование показало, что терапия препаратом ИндигалПлюс была более эффективна в страте 1 при ХП II категории. К концу исследования в группе I (совместная терапия ИндигалПлюс и левофлоксацин) у пациентов наблюдались наименьшие значения индексов IPSS и NIH-CPSI, лучшие показатели уродинамики и наименьшее количество остаточной мочи. Улучшение субъективной симптоматики и качества жизни, а также значимая клиническая эффективность сохранялись не только на протяжении всего 3-месячного курса терапии, но и спустя три месяца после его окончания.

Кроме того, терапия комбинацией препаратов ИндигалПлюс и левофлоксацин снижает бактериальную обсемененность и содержание лейкоцитов в секрете ПЖ, что, вероятно, обусловлено действием

активных субстанций препарата ИндигалПлюс, повышающих чувствительности бактерий к антибиотикам, а также снимающих воспаление предстательной железы.

Монотерапия пациентов с ХП II тамсулозином и левофлоксацином носила в основном симптоматический характер, так как, возможно, не устраняла причину морфологических и микроциркуляторных изменений ПЖ.

ВЫВОДЫ

Препарат ИндигалПлюс является эффективным средством для лечения ХП и хорошо переносится пациентами. Отсутствие серьезных побочных эффектов является значительным преимуществом препарата. Полученные результаты позволяют рекомендовать комбинацию препарата ИндигалПлюс и левофлоксацина/тамсулозина для терапевтического лечения хронического простатита. ■

Ключевые слова: хронический простатит, хроническая тазовая боль, лечение, левофлоксацин, тамсулозин, ИндигалПлюс.

Key words: chronic prostatitis, chronic pelvic pain, treatment, levofloxacin, tamsulosin, IndigalPlus.

Резюме:

Введение. В статье представлены результаты сравнительного исследования по оценке эффективности и безопасности комбинации левофлоксацина и тамсулозина с препаратом ИндигалПлюс в терапии хронического простатита (ХП).

Материалы и методы. Пациенты с диагнозом ХП II и IIIA категорий (n=12) были рандомизированы в 4 параллельные группы с равным количеством пациентов: больные I группы (ХП категории II) получали левофлоксацин 500 мг/сут 1 месяц и ИндигалПлюс по 2 капсулы 2 раза в сутки 3 месяца; во II группе (ХП категории II) больные получали левофлоксацин 500 мг/сут 1 месяц; в III группе (ХП категории IIIA) – получали тамсулозин 400 мг/сут и ИндигалПлюс по 2 капсулы 2 раза в сутки 3 месяца; в группе IV (ХП категории IIIA) больные получали тамсулозин по 400 мг/сут 3 месяца. Эффективность терапии оценивали по следующим показателям: изменений данных уродинамики, объема предстательной железы, сроки наступления и полнота бактериологической санации, сравнение качества жизни, состояния сексуальной функции и интенсивности обструктивной и ирритативной симп-

Summary:

An open randomized study of the effectiveness of treatment of males with chronic prostatitis (categories II and IIIA) applying levofloxacin and tamsulosin combined with IndigalPlus

M.I. Kogan, E.V. Kulchavenya, A.D. Kaprin, A.I. Novikov, V.N. Krupin, H.S. Ibishev, L.M. Rodygin, V.I. Kiselev, V.M. Drukh

Introduction. The article presents the results of a comparative study of the evaluation of the effectiveness and safety of a combination of Levofloxacin and Tamsulosin with IndigalPlus.

Materials and methods. Patients diagnosed with chronic prostatitis, CP (n=121, stages II and IIIA) were randomized into four parallel groups containing 30 patients. Patients from the first group (CP stage II) had been receiving Levofloxacin (500 mg per day) for one month and IndigalPlus (2 capsules twice a day) for three months. Patients from the second group (CP stage II) had been receiving Levofloxacin (500 mg per day) for one month. Patients from the third group (CP stage IIIA) had been receiving Tamsulosin (400 mg per day) and IndigalPlus (2 capsules twice a day) for three months. Patients from the fourth group (CP stage IIIA) had been receiving Tamsulosin (400 mg per day) for three months. The effectiveness of the therapy was evaluated by the following

томатики (по данным опросников IPSS, NIH-CPSI и IIEF).

Результаты. Прирост максимальной скорости мочеиспускания Q_{max} и средней скорости потока мочи Q_{ave} по данным урофлоуметрии через 6 месяцев исследования значимо возросли более чем на 20% в группах I и III, пациенты которых применяли левофлоксацин и тамсулозин в комбинации с препаратом ИндигалПлюс. Также показано, что 3-месячный курс совместной терапии ИндигалПлюс и левофлоксацина приводит к значимому снижению содержания лейкоцитов в секрете предстательной железы, бактериальной обсемененности, а также степени выраженности нарушений мочеиспускания, оцениваемых с помощью суммарного балла IPSS, по сравнению с терапией только левофлоксацином. В ходе исследования зарегистрировано 4 нежелательных явления (НЯ) во всех группах. Значимых отличий в частоте НЯ между группами не было.

Выводы. Препарат ИндигалПлюс является эффективным средством для лечения ХП и хорошо переносится пациентами. Отсутствие серьезных НЯ, отклонений биохимических показателей, изменений в анализах крови и мочи подтвердили безопасность проводимой терапии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

parameters: urodynamics, changes in prostate volume, timing and completeness of biological debridement, and also comparison of life quality, sexual function and the intensity of obstructive and irritative symptom scores, according to IPSS, NIH-CPSI and IIEF questionnaires.

Results. According to the data collected from urofluorimetry after 6 months of the study, an increase in the peak urinary flow rate (Q_{max}) and average urinary flow rate (Q_{ave}) has significantly grown by more than 20% in the first and in the third groups. Patients from these groups had been taking Levofloxacin and Tamsuloin in combination with IndigalPlus. It was also shown that in comparison with Levofloxacin only therapy course, three-months course of IndigalPlus and Levofloxacin combination therapy leads to a significant decrease in leukocyte content of prostate secretions, bacterial contamination, and also in the severity of urination disorders, which were evaluated by the IPSS total score. During the study, four unwanted events (UE) were registered in all groups. No significant differences in the frequency of the UE were found.

Results. Drug IndigalPlus is effective for the treatment of chronic prostatitis and is well tolerated by patients. The absence of serious UE, biochemical deviations, and deviations in blood and urine tests have proven the safety of the therapy administered.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- McRae SN, Dairiki Shortliffe. Bacterial Infections of the Genitourinary Tract. In: Smith's General Urology. (eds. Tanago E.A., McAninch J.W.) 15th edition. Lange Medical Book, San Francisco: 2000.
- Dainel A, Shoskes G. Use of antibiotics in chronic prostatitis syndromes. *Canadian J Urol* 2001;8(1):24-28.
- Jeannette M, Potts F. The four categories of prostatitis: Practical approach to treatment. *Clev Clin J Med* 2001;61:389-397.
- Krieger JN, Nyberg L, Nickel JC NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA* 1999; 282 (3):236-237.
- Gurunadha Rao Tunuguntla HS, Evans CP. Management of prostatitis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2002;5(3):172-179.
- Weidner W, Diemer T, Huwe P, Rainer H, Ludwig M. The role of Chlamydia trachomatis in prostatitis. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:466-470.
- Mander R, Raukas E, Turk S, Korrovi P, Punab M. Mycoplasmas in semen of chronic prostatitis patients. *Scand J Urol Nephrol* 2005;39(6):479-482.
- Weidner W, Anderson RU. Evaluation of acute and chronic bacterial prostatitis and diagnostic management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome with special reference to infection/inflammation. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31(Suppl 1):91-95.
- Richard G, DeAbate C, Ruoff G. et al. Short-course levofloxacin (250 mg qd) vs ofloxacin (200 mg bid) in uncomplicated UTI: a double-blind, randomized trial. 6th Int. Symp. on new Quinolones. Denver (Nov 1998) In: Abstracts, 1998: abs 126.
- Chen XS, Ye ZQ, Zeng XY. Tamsulosin for the treatment of chronic abacterial prostatitis. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2002;8(1):51-53.
- Narayan P, Evans CP, Moon T. Long-term safety and efficacy of Tamsulosin for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2003;170:498-502.
- Горпинченко И.И., Гурженко Ю.Н. Исследование клинической эффективности альфа1-адреноблокатора тамсулозина у мужчин при хроническом абактериальном простатите/синдроме хронической тазовой боли. *Здоровье мужчины* 2013;(2):43-48
- Дьяков В.В., Говоров А.В. Опыт длительного применения тамсулозина (омник) у больных хроническим простатитом. *Урология* 2002;(5):1-4
- De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Grönberg H, Drake CG, et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2007;7(4):256-269.
- Parameswaran N, Patial S. Tumor necrosis factor- α signaling in macrophages. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2010;20(2):87-103.
- Kundu JK, Na HK., Chun KS, Kim YK, Lee SJ, Lee SS, et al. Inhibition of phorbol ester-induced COX-2 expression by epigallocatechin gallate in mouse skin and cultured human mammary epithelial cells. *J Nutr* 2003;133(11Supl.1):3805-3810.
- Wheeler DS, Catravas JD, Odoms K, Denenberg A, Malhotra V, Wong HR. Epigallocatechin-3-gallate, a green tea-derived polyphenol, inhibits IL-1-beta-dependent proinflammatory signal transduction in cultured respiratory epithelial cells *J Nutr* 2004;134(5):1039-1044.
- Singh BN, Shankar S, Srivastava RK. Green tea catechin, epigallocatechin-3-gallate (EGCG): mechanisms, perspectives and clinical applications. *Biochemical pharmacology* 2011;82(12):1807-1821.
- Vayalil PK, Katiyar SK. Treatment of epigallocatechin-3-gallate inhibits matrix metalloproteinases-2 and -9 via inhibition of activation of mitogen-activated protein kinases, c-jun and NFkappaB in human prostate carcinoma DU-145 cells. *Prostate* 2004;59(1):33-42.
- Aggarwal BB, Ichikawa H. Molecular targets and anticancer potential of indole-3-carbinol and its derivatives. *Cell Cycle* 2005;4(9):1201-1215.
- Takada Y, Andreeff M, Aggarwal BB. Indole-3-carbinol suppresses NF- κ B and I κ B α kinase activation, causing inhibition of expression of NF- κ B-regulated antiapoptotic and metastatic gene products and enhancement of apoptosis in myeloid and leukemia cells. *Blood* 2005;106(2):641-649.
- Jeong WS, Kim IW, Hu R, Kong AN. Modulatory properties of various natural chemopreventive agents on the activation of NF-kappaB signaling pathway. *Pharm Res* 2004;21(4):661-670.
- Sirab N, Robert G, Fasolo V, Descazeaud A, Vacherot F, de la Taille A, et al. Lipidosterolic extract of serenoa repens modulates the expression of inflammation related-genes in benign prostatic hyperplasia epithelial and stromal cells. *Int J Mol Sci* 2013;14(7):14301-14320.
- Sung WS, Lee DG. In vitro antimicrobial activity and the mode of action of indole-3-carbinol against human pathogenic microorganisms. *Biol Pharm Bull* 2007;30(10):1865-1869.
- Steinmann J, Buer J, Pietschmann T, Steinmann E. Anti-infective properties of epigallocatechin-3-gallate (EGCG), a component of green tea. *Br J Pharmacol* 2013;168(5):1059-1073.
- Zhao WH, Hu ZQ, Okubo S, Hara Y, Shimamura T. Mechanism of synergy between epigallocatechin gallate and beta-lactams against methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(6):1737-42.
- Sung WS, Lee DG. Mechanism of decreased susceptibility for Gram-negative bacteria and synergistic effect with ampicillin of indole-3-carbinol. *Biol Pharm Bull* 2008;31(9):1798-1801.

REFERENCES (12, 13)

- Gorpinchenko I.I., Gurzhenko Yu.N. Issledovanie klinicheskoy effektivnosti alfa1-adrenoblokatora tamsulozina u muzhchin pri hronicheskom abakterialnom prostatite/sindrome hronicheskoy tazovoy boli. [The study of clinical efficacy alpha1-blocker tamsulosin in men with chronic abacterial prostatitis / chronic pelvic pain syndrome. *Zdorove muzhchiny* 2013;(2):43-48 (In Russian)
- Dyakov V.V., Govorov A.V. Opyit dlitel'nogo primeneniya tamsulozina (omnik) u bolnykh hronicheskim prostatitom. [Experience of prolonged use of tamsulosin (Omnice) in patients with chronic prostatitis]. *Urologiya* 2002;(5):1-4 (In Russian)

ИндигалПлюс® – простатит минус!



ИндигалПлюс® в комплексной терапии хронического простатита способствует^{1,2}:

- 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
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ 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