

# Эффективность и безопасность базовой фармакотерапии хронического абактериального простатита

К.Р. Нуриманов

ГУ «Институт урологии НАМН Украины», г. Киев

Для лечения хронического абактериального простатита (ХАП) предложен базовый комплекс, включающий нестероидный противовоспалительный препарат для ограничения эффектов простагландинов; селективный альфа-адреноблокатор для модуляции гиперактивности мочевого пузыря и гладкомышечных элементов простаты; препарат экстракта плодов пальмы *Serenoa repens* для продолжительного и безопасного противовоспалительного и антисклеротического воздействия. **Цель исследования:** оценка эффективности и безопасности базовой фармакотерапии хронического абактериального простатита.

**Материалы и методы.** В исследовании принимали участие 32 пациента с ХАП. Для объективизации состояния пациентов использовали анкетирование (NIH-CPSI, PHQ-9, GAD-7), урофлоуметрию. Иммуноферментным методом выявляли изменения концентрации тестостерона, дигидротестостерона (ДГТ), эстрадиола и простатоспецифического антигена (ПСА) в крови, а также цитокинов эякулята. В качестве базового лечения использовали комбинацию диклофенака натрия (Диклоберл ретард, 100 мг/день, перорально, 2 нед), тамсулозина с модифицированным высвобождением (Флосин, 0,4 мг/день, перорально, 1 мес), экстракта плодов пальмы *Serenoa repens* (Простамол Уно, 320 мг/день, перорально, 6 мес) независимо от наличия и степени выраженности болевых и дизурических проявлений у пациентов. Клинически значимым считали уменьшение показателя NIH-CPSI на 6 баллов, PHQ-9 на 6 баллов, GAD-7 на 5 баллов.

**Результаты.** Значимые благоприятные изменения симптомов простатита, депрессии и тревоги наблюдались уже через 2 нед и сохранялись в течение всего периода наблюдения (6 мес). Наблюдалось статистически значимое увеличение уровня тестостерона, уменьшение ДГТ и ПСА крови, а также значительное снижение показателей провоспалительных цитокинов в эякуляте (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-8), наряду с увеличением содержания противовоспалительного цитокина (IL-10). Клиническая эффективность лечения по снижению симптомов простатита составила 69%, симптомов депрессии – 75%, тревоги – 84%. Побочные эффекты терапии: нарушения эякуляции наблюдались у 78%, боль в эпигастрии – у 10%, ортостатическая гипотензия – у 6%, что не помешало всем пациентам окончить курс лечения.

**Заключение.** Комплекс базовой фармакотерапии достаточно эффективный относительно улучшения симптомов простатита, сопутствующих психологических нарушений, безопасный и может быть рекомендован пациентам с ХАП. **Ключевые слова:** хронический абактериальный простатит, синдром хронической тазовой боли, депрессия, тревога, цитокины, диклофенак, тамсулозин, *Serenoa repens*.

В развитии хронического простатита важную роль играют процессы, которые протекают независимо от инфекционных факторов, в частности бактерий (абактериальные механизмы простатита). Современная клиническая классифика-

ция выделяет отдельную форму – хронический абактериальный простатит, при котором связь симптомов заболевания с бактериальной инфекцией выявить не удастся. Анализируя данные литературы и собственный опыт, мы пришли к заключению, что неинфекционные (в частности, абактериальные) звенья патогенеза хронического простатита (такие, как боль, гиперактивность мочевого пузыря, конгестивные и сосудистые нарушения, гормональные, иммунные, психоневрологические, сексуальные расстройства) наблюдаются независимо от формы хронического простатита. Хронический абактериальный простатит отличается от абактериального только специфическим фактором альтерации.

Современная классификация рассматривает эти состояния исключительно как отдельные клинические формы. Наш подход позволяет описать сочетание хронического бактериального и абактериального простатита как в виде присоединения инфекции к абактериальному расстройству, так и абактериальных последствий хронического инфекционного воспаления.

Предложенная нами концепция также объясняет случаи, при которых бактериальный фактор присутствует, но не имеет ведущего значения, и его эрадикация не приводит к клиническому улучшению.

Бактериальный фактор нами учитывается стандартным образом как при хроническом бактериальном простатите. Однако он не был предметом данной работы, и такие пациенты были исключены.

На основании вышеизложенного, мы предлагаем использовать в лечении хронического простатита патогенетически обоснованный комплекс препаратов **при всех его формах**. Этот комплекс должен включать нестероидный противовоспалительный препарат для ограничения провоспалительных эффектов простагландинов как локально в паренхиме простаты, так и регионарно, при вовлечении нервных проводников (в том числе вертеброгенного происхождения). Селективный альфа-адреноблокатор позволит ограничить гиперактивность мочевого пузыря и гладкомышечных элементов простаты, что также воспрепятствует уретро-простатическому рефлюксу. Кроме того, целесообразно использовать противовоспалительные и антисклеротические свойства экстракта плодов пальмы *Serenoa repens* для более продолжительного и безопасного воздействия. При необходимости к базовому комплексу могут добавляться как лекарственные, так и нефармакологические средства.

Особенностью нашего подхода также является использование базового комплекса **независимо от наличия и интенсивности отдельных симптомов заболевания**. Основанием для этого является очень слабая связь между интенсивностью симптомов и объективными признаками воспаления в предстательной железе [1]. Известно, например, что связь между интенсивностью симптомов и содержанием лейкоцитов в секрете предстательной железы отсутствует [2].

**Цель исследования:** оценка эффективности и безопасности базовой фармакотерапии хронического абактериального простатита.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В исследовании принимали участие 32 пациента с ХАП, обратившиеся в отдел сексопатологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины» (Киев).

В материале соскоба мочеиспускательного канала у пациентов методом ПЦР не были найдены инфекции, передающиеся половым путем (*Trichomonas vaginalis*, *Chlamidia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma spp.*, *Gardnerella vaginalis*). Также культуральным методом в эякуляте не была обнаружена патогенная микрофлора, а условно-патогенная микрофлора не превышала уровень  $1 \times 10^4$  КОЕ/мл.

Для объективизации состояния пациентов использовали анкетирование. Анкеты заполнял врач во время опроса пациента. Симптомы простатита оценивали с помощью шкалы NIH-CPSI, депрессивные нарушения выявляли с помощью опросника Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) [3], проявления тревожности фиксировали во время анкетирования Generalised Anxiety Disorder-7 (GAD-7) [4].

Для объективного контроля затруднений мочеиспускания анализировали динамику показателей урофлоуметрии.

С помощью иммуноферментного анализа выявляли изменения концентрации тестостерона, дигидротестостерона (ДГТ), эстрадиола и простатоспецифического антигена (ПСА) в крови, а также цитокинов эякулята. Исследования выполняли в лаборатории иммунологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины» (Киев).

Критериями включения пациентов в исследование были:

- мужчины с хроническим абактеральным простатитом;
- возраст 18–45 лет;
- информированное согласие пациента на участие;
- оценка по шкале NIH-CPSI не менее 10 баллов

(умеренные и тяжелые симптомы простатита) и оценка по шкале PHQ-9 не менее 10 баллов (умеренные и тяжелые симптомы депрессии).

Обследование проводили на 5 визитах (V0, V1, V2, V3, V4). На визите V0 – проводили первичное знакомство с пациентом, подписывали информированное согласие. На визит V1 (1-й день) – обследование пациентов, постановка диагноза и начало приема препаратов. Визиты V2 (через 2 нед), V3 (через 3 мес), (через 6 мес) – контроль приема и оценка результатов лечения.

В качестве базового лечения мы использовали комбинацию диклофенака натрия (Диклоберл® ретард (Берлин-Хеми АГ), 100 мг/день после еды, перорально, 2 нед), капсулы тамсулозина гидрохлорида с модифицированным высвобождением (Флосин® (Менарини-Фон Хейден ГмбХ), 0,4 мг/день по-

сле завтрака, перорально, 1 мес), спиртовой экстракт плодов пальмы *Serenoa repens* (Простамол® Уно (Берлин-Хеми АГ), 320 мг/день, перорально после еды, 6 мес). Данный комплекс назначали независимо от наличия и степени выраженности болевых и дизурических проявлений у пациентов.

При оценке эффективности лечения клинически значимым считали уменьшение показателя NIH-CPSI на 6 баллов. Значимым уменьшением депрессивных проявлений считали уменьшение показателя PHQ-9 на 6 баллов, а также уменьшение показателя GAD-7 на 5 баллов.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

В результате обследования у пациентов с ХАП были диагностированы умеренные и выраженные симптомы простатита по шкале NIH-CPSI, признаки развития депрессии и тревожности (соответственно шкалам PHQ-9 та GAD-7). Наблюдалось уменьшение максимальной скорости мочеиспускания легкой степени. В результате применения базовой фармакотерапии мы наблюдали статистически значимое уменьшение оценки дизурических и болевых симптомов по шкале NIH-CPSI, а также значимое увеличение максимальной скорости мочеиспускания (табл. 1). Соответствующие изменения наблюдались с показателями депрессии и тревожности. Значимые благоприятные изменения отмечались уже через 2 нед и сохранялись в течение всего периода наблюдения.

Концентрация общего тестостерона крови до лечения у всех пациентов (табл. 2) соответствовала показателям нормы ( $4,7 \pm 0,7$  нг/мл). В дальнейшем наблюдалось статистически значимое увеличение концентрации тестостерона в крови ( $6,1 \pm 1,2$  нг/мл;  $p < 0,05$ ), которое сохранялось до последнего визита через 6 мес лечения ( $5,5 \pm 1,3$  нг/мл;  $p < 0,05$ ).

Не менее интересной была динамика содержания ДГТ в крови, показатели которого соответствовали клинической норме в течение всего периода наблюдения. Однако на последнем визите они были статистически значимо меньше, чем до начала лечения ( $781,4 \pm 19,5$  пг/мл vs  $708,4 \pm 13,3$  пг/мл;  $p < 0,05$ ). Это уменьшение можно объяснить угнетающим влиянием экстракта плодов пальмы *Serenoa repens* на активность 5 $\alpha$ -редуктазы.

Определение содержания ПСА в крови показало статистически значимое уменьшение его концентрации уже через 2 нед лечения ( $2,7 \pm 0,4$  нг/мл vs  $1,8 \pm 0,4$  нг/мл;  $p < 0,05$ ), которое сохранялось до конца наблюдения ( $1,6 \pm 0,4$  нг/мл).

Известно, что прием экстракта плодов пальмы *Serenoa repens* значимо не влияет на концентрацию ПСА в крови па-

Таблица 1

**Динамика симптомов простатита, депрессии и тревоги**

Показатели	V1 (1-й день)	V2 (2 нед)	V4 (6 мес)
NIH-CPSI	18,8 $\pm$ 2,6	8,3 $\pm$ 2,7 *	8,2 $\pm$ 3,3*
PHQ-9	11,9 $\pm$ 2,3	7,3 $\pm$ 3,8 *	6,7 $\pm$ 4,1*
GAD-7	10,8 $\pm$ 2,4	5,5 $\pm$ 1,9*	6,5 $\pm$ 3,0*
Q max, мл/с	12,2 $\pm$ 2,0	18,7 $\pm$ 2,9*	16,7 $\pm$ 3,5*

Примечание: \* – разница между показателями после 2 нед (V2) и 6 мес (V4) лечения относительно значений на 1-й день (V1) исследования значима ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2

**Динамика гормональных показателей у пациентов с ХАП под влиянием базовой фармакотерапии**

Показатель	V1 (1-й день)	V2 (2 нед)	V4 (6 мес)
Тестостерон, нг/мл	4,7 $\pm$ 0,7	6,1 $\pm$ 1,2*	5,5 $\pm$ 1,3*
Эстрадиол, пг/мл	28,2 $\pm$ 5,8	23,2 $\pm$ 3,8	23,6 $\pm$ 4,0
ДГТ, пг/мл	781,4 $\pm$ 19,5	712,2 $\pm$ 14,0	708,4 $\pm$ 13,3*
ПСА общий, нг/мл	2,7 $\pm$ 0,4	1,8 $\pm$ 0,4*	1,6 $\pm$ 0,4*

Примечание: \* – разница между показателями после 2 нед (V2) и 6 мес (V4) лечения относительно значений на 1-й день (V1) исследования значима ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3

**Динамика концентрации цитокинов в эякуляте пациентов с ХАП под влиянием базовой фармакотерапии**

Показатель	V1 (1-й день)	V2 (2 нед)	V4 (6 мес)
IL-1β, пг/мл	139,9±7,2	92,6±8,9 *	99,7±6,4*
TNF-α, пг/мл	18,2±2,2	9,3±1,3 *	8,9±1,5*
IL-8, пг/мл	10,7±1,8	7,4±1,2 *	7,8±1,7*
IL-10, пг/мл	144,6±14,6	213,6±15,7 *	190,3±36,8*

Примечание: \* – разница между показателями после 2 нед (V2) и 6 мес (V4) лечения относительно значений на 1-й день (V1) исследования значима (p<0,05).

Таблица 4

**Оценка эффективности базовой фармакотерапии при ХАП**

Показатель эффективности лечения	V2 (2 нед), абс. число (%)	V4 (6 мес), абс. число (%)
NIH-CPSI	22 (69)	22 (69)
PHQ-9	23 (72)	24 (75)
GAD-7	28 (88)	27 (84)

пациентов, поэтому, по нашему мнению, уменьшение концентрации ПСА в ходе лечения можно объяснить уменьшением активности воспаления в предстательной железе. Показатели ПСА до лечения соответственно были относительно увеличены в результате обострения простатита.

Концентрация эстрадиола в крови в начале исследования и во время лечения сохранялась в пределах нормы (соответственно V1 – 28,2±5,8 пг/мл; V2 – 23,2±3,8 пг/мл; V4 – 23,6±4,0 пг/мл; p>0,05).

Клиническое значение наблюдавшихся гормональных изменений не столь показательны, как улучшение состояния пациентов при лечении гипогонадизма. Однако мы считаем, что они отображают улучшение функционального состояния предстательной железы и вносят свой вклад в здоровье пациентов с ХАП.

Определение динамики концентрации цитокинов в эякуляте пациентов с ХАП под влиянием базовой фармакотерапии показало статистически значимое снижение показателей провоспалительных цитокинов (IL-1β, TNF-α, IL-8), наряду с увеличением содержания противовоспалительного цитокина IL-10 (табл. 3). Указанные изменения соответствуют уменьшению воспаления в предстательной железе и могут применяться для контроля динамики состояния простаты в ходе лечения и во время ремиссии.

Оценка эффективности базовой фармакотерапии основывалась на изменениях показателей анкет NIH-CPSI, PHQ-9, GAD-7 через 2 нед лечения и на последнем визите (табл. 4). Мы наблюдали уменьшение интенсивности симптомов простатита у 69% пациентов на втором и четвертом визите. При этом показатели эффективности лечения из-за постепенного развития эффекта с одной стороны, а также из-за развития рецидивов на визитах V2 и V4 представлены данными разных пациентов. Большинство больных на последнем визите отмечали улучшение своего состояния, однако у 21% пациентов развился рецидив заболевания. В 10% случаев (согласно выбранным нами критериям) наблюдалась недостаточная эффективность.

Соответствующие изменения наблюдались в психологическом состоянии пациентов. Уменьшение оценки симптомов депрессии и тревоги после 6 мес лечения наблюдалось у 75% и у 84% пациентов соответственно, что подтверждает

связь между интенсивностью симптомов простатита и психологическими нарушениями.

Проведенный анализ безопасности предложенной нами базовой фармакотерапии показал хорошую переносимость лечения (табл. 5). Все пациенты прошли полный курс лечения. Однако у 78% наблюдались нарушения эякуляции (ретроградная эякуляция – у 65%, пролонгированный половой акт, ослабление оргазма и уменьшение объема эякулята – у 13%), что объясняется влиянием тамсулозина. Как видно, доля нарушений эякуляции значительно больше, чем известная (≥1/100, <1/10). По нашему мнению, это объясняется молодым возрастом пациентов с хроническим простатитом в сравнении с пациентами, которые получают тамсулозин в связи с симптомами доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Нарушения эякуляции прекратились в течение 1 нед после окончания приема тамсулозина.

Ортостатическая гипотензия наблюдалась в 6% случаев и также прекратилась после окончания приема тамсулозина.

Кроме того, у 10% пациентов наблюдалась боль в эпигастрии через 7 дней лечения, которую мы связываем с приемом диклофенака натрия. Боль была легкой по интенсивности и прекратилась в течение 1 нед после окончания приема диклофенака натрия.

Идея повышения эффективности лечения хронического простатита за счет объединения воздействия рекомендованных средств применялась неоднократно. Наибольший интерес представляют обзорные работы с использованием сетевого мета-анализа. Результаты одного из таких исследований положены в основу нашего подхода.

Авторами были проанализированы доступные девятнадцать рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (n=1669) с аналогичными критериями включения и показателями оценки исходов [5]. В результате представлена мультимодальная лечебная стратегия «3-As» (трех А) при хроническом простатите / синдроме хронической тазовой боли, в основе которой использование Антибиотиков, Антивоспалительных средств и Альфа-блокаторов. Анализ показал что, α-блокаторы, антибиотики и противовоспалительные / иммуномодулирующие препараты были связаны со значительным улучшением симптомов по сравнению с плацебо. Применение комбинации

Таблица 5

**Оценка побочных явлений базовой фармакотерапии ХАП**

Побочные явления лечения	V2 (2 нед), абс. число (%)	V4 (6 мес), абс. число (%)
Нарушения эякуляции	25 (78)	-
Боль в эпигастрии	3 (10)	-
Ортостатическая гипотензия	2 (6)	-

Сравнительный анализ методик фармакотерапии ХАП

Автор, год, средний возраст	Критерий благоприятного исхода	Вмешательство, длительность лечения (мес)	R	NR	p	RR, CI95%
Alexander, 2004 [10], 44,6 (3,2)	Снижение оценки NIH-CPSI на 4 пункта	Тамсулозин (6 мес)	12	33	<0,001	2,6; 1,5–4,4
		Ципрофлоксацин (6 мес)	11	31	<0,001	2,6; 1,5–4,6
		Тамсулозин + ципрофлоксацин (6 мес)	5	37	<0,001	5,8; 2,5–13,6
Nickel, 2011 [11], 48,4 (13,5)	Снижение оценки NIH-CPSI на 6 пунктов	Силодозин (12 мес)	67	20	0,358	0,9 0,7–1,2
		Плацебо (12 мес)	31	30	0,098	1,4 0,96–1,9
Nickel, 2004 [12], 40,8 (21–56)	Снижение оценки NIH-CPSI на 50% от оценки до лечения	Тамсулозин (6 мес)	9	18	0,007	2,1 1,2–3,7
		Плацебо (6 мес)	5	25	<0,001	4,1 1,8–9,5
Nickel, 2003 [13], 46,8 (2,5)	Снижение оценки NIH-CPSI на 25% от оценки до лечения	Рофекоксиб (6 мес)	31	18	0,612	1,1 0,8–1,5
		Плацебо (6 мес)	24	35	0,011	1,7 1,2–2,5
Zhang, 2017 [16], 33,6 (20–67)	Снижение оценки NIH-CPSI на 6 пунктов и как минимум на 25% от оценки до лечения	Доксазозин + Дулоксетин (6 мес)	39	5	>0,05	0,85; 0,7–1,1
		Доксазозин + Сертралин (6 мес)	26	15	0,291	1,2; 0,9–1,6
		Доксазозин (6 мес)	5	37	0,095	1,3; 0,96–1,9

Примечания: R – респондеры, NR – нереспондеры, p – оценка статистической значимости разницы между методикой и эффективностью базовой фармакотерапии (R=22; NR=10) с помощью критерия Хи-квадрат, RR CI 95% – относительный риск и доверительный интервал 95% в сравнении эффективностью базовой фармакотерапии.

$\alpha$ -блокаторов и антибиотиков приводило к наибольшей разнице показателя NIH-CPSI (-13,6, 95%;  $p < 0,001$ ).

При этом противовоспалительные средства показали наибольшую вероятность благоприятного ответа по сравнению с плацебо (ОР 1,7;  $p < 0,001$ ),  $\alpha$ -блокаторы (ОР 1,4;  $p = 0,013$ ). Вероятность благоприятного исхода в результате применения антибиотиков (ОР 1,2;  $p = 0,527$ ), а также их сочетания с  $\alpha$ -блокаторами (ОР 0,9;  $p = 0,894$ ) не была достоверной. Авторы посчитали последний результат парадоксальным, что послужило основанием для сочетания всех указанных групп препаратов (мультиимодальной терапии). На наш взгляд, эти данные свидетельствуют, что целесообразно использовать антибиотики при хроническом простатите только при наличии данных в пользу бактериального фактора патогенеза.

Благоприятное воздействие экстракта плодов *Serenoa repens* на симптомы простатита было показано неоднократно как в составе фитокомплексов, так и при монотерапии [6, 7], что можно объяснить его противовоспалительными, антиандрогенными и антипролиферативными свойствами [8]. Хотя механизмы действия еще недостаточно изучены, а эффективность экстракта плодов *Serenoa repens* дискуссионна, актуальность продолжения исследований сохраняется [9].

Таким образом, мы посчитали необходимым включить в базовую фармакотерапию противовоспалительное средство, селективный  $\alpha$ -блокатор и препарат экстракта плодов *Serenoa*

*repens*. При необходимости (например, при артериальной гипертензии) возможно использование неселективных  $\alpha$ -блокаторов.

Был проведен анализ эффективности лечения ХАП с помощью базовой фармакотерапии и наиболее близких по лекарственным компонентам, продолжительности лечения и критериям благоприятного исхода методик лечения (табл. 6). Эффективность базовой фармакотерапии значимо превосходила применение тамсулозина, ципрофлоксацина, их комбинации [10, 12] и плацебо [11, 12, 13]. Не было значимой разницы с результатами лечения силодозин [11] и рофекоксибом [13] в течение 6 мес. Преимуществом комплекса базовой фармакотерапии можно назвать более короткий курс приема  $\alpha$ -блокатора и нестероидного противовоспалительного препарата, что неизбежно должно повысить безопасность и соотношение цена-эффект. Это подтверждается и тем, что мы не наблюдали каких-либо побочных эффектов на 3–6-м месяцах наблюдения за пациентами.

Оценка депрессивных и тревожных симптомов в результате лечения требует отдельного обсуждения. Подобные расстройств показаны при ХАП неоднократно [15, 16].

Антидепрессантная эффективность базовой фармакотерапии, достигнутая в данном исследовании, значимо не отличалась ( $p = 0,91$ ) от применения комбинации сертралина и ректальной электростимуляции [15]. При этом в обоих исследованиях использовались близкие критерии включения и одинаковые оценки эффективности (см. табл. 6). Обе мето-

Сравнительный анализ антидепрессантной эффективности методик лечения ХАП

Автор, год, средний возраст	Критерий благоприятного исхода	Вмешательство, длительность лечения (мес)	R	NR	p	RR, CI95%
Shulyak A, Gorpynchenko I, Drannik G, et al., 2019 [15], (19–38)	Снижение оценки PHQ-9 на 6 пунктов	Электростимуляция + Сертралин (1 мес)	32	10	0,91	0,98 0,76–1,27

Примечания: R – респондеры, NR – нереспондеры, p – оценка статистической значимости разницы между методикой и эффективностью базовой фармакотерапии (R=24; NR=8) с помощью критерия Хи-квадрат, RR CI95% – относительный риск и доверительный интервал 95% в сравнении эффективностью базовой фармакотерапии. Для анализа использовали точный критерий Фишера.

дики достигли значимого улучшения депрессивных проявлений относительно базовой оценки. Результаты сравнения свидетельствуют, что депрессивные проявления, имеющие место у пациентов с ХАП, значимо снижаются как при использовании антидепрессантов, так и с помощью средств базовой фармакотерапии. Последнее хотя и предполагает вторичный характер депрессивных симптомов, не умаляет значение антидепрессантов в лечении пациентов с ХАП.

Подобные тенденции показаны в клиническом исследовании эффективности доксазозина, а также его комбинации с сертралином и дулоксетином в лечении пациентов с ХАП [16]. При использовании как  $\alpha$ -блокатора, так и его комбинации с ингибиторами обратного захвата серотонина, было показано значимое снижение интенсивности симптомов простатита и психологических расстройств. Комбинация дулоксетина с доксазозином представлена как наиболее эффективная. Однако

применение доксазозина и его комбинации с антидепрессантами не показало значимого преимущества в сравнении с базовой фармакотерапией в отношении снижения симптомов простатита (см. табл. 6). Можно предположить, что при развитии у пациентов с ХАП сопутствующих депрессии и тревоги целесообразно дополнить лечение антидепрессантами.

### ВЫВОДЫ

Предложенная базовая фармакотерапия позитивно влияла на содержание дигидротестостерона, простатоспецифического антигена, половых гормонов крови и цитокинов эякулята пациентов с хроническим абактериальным простатитом. Комплекс достаточно эффективный относительно улучшения симптомов простатита (69%) и сопутствующих психологических нарушений, безопасный и может быть рекомендован пациентам с ХАП.

### Ефективність та безпечність базової фармакотерапії хронічного абактеріального простатиту

*K. P. Nurimanov*

Для лікування хронічного абактеріального простатиту (ХАП) запропоновано базовий комплекс, який включає нестероїдний протизапальний препарат для обмеження ефектів простагландинів; селективний альфа-адренергічний блокатор для модуляції гіперактивності сечового міхура та гладком'язових клітин простати; препарат екстракту плодів пальми *Serenoa repens* для тривалого та безпечного протизапального й антисклеротичного впливу.

**Мета дослідження:** оцінювання ефективності та безпеки базової фармакотерапії хронічного абактеріального простатиту.

**Матеріали та методи.** У дослідженні брали участь 32 пацієнти з ХАП. Для оцінювання стану пацієнтів використовували анкетування (NIH-CPSI, PHQ-9, GAD-7) та урофлоуметрію. Імуноферментним методом виявляли зміни концентрації тестостерону, дигидротестостерону (ДГТ), естрадіолу та простатоспецифічного антигену (ПСА) у крові, а також цитокинів еякуляту. В якості базового лікування використовували комбінацію диклофенаку натрію (Диклоберл ретард, 100 мг/день, перорально, 2 тиж), тамсулозину з модифікованим вивільненням (Флосін, 0,4 мг/день, перорально, 1 міс), екстракту плодів пальми *Serenoa repens* (Простамол Уно, 320 мг/день, перорально, 6 міс) незалежно від наявності та ступеня больових і дизурічних проявів у пацієнтів. Клінічно значущим вважали зменшення показника NIH-CPSI на 6 балів, PHQ-9 на 6 балів, GAD-7 на 5 балів.

**Результати.** Значущі сприятливі зміни симптомів простатиту, депресії та тривоги спостерігались вже через 2 тиж та зберігались протягом всього періоду спостереження (6 міс). Відбувалось статистично значуще збільшення рівня тестостерону, зменшення ДГТ та ПСА крові, а також значне зниження показників прозапальних цитокинів в еякуляті (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-8), поряд зі збільшенням вмісту протизапального цитокину (IL-10).

Клінічна ефективність лікування щодо зниження симптомів простатиту становила 69%, симптомів депресії – 75%, тривоги – 84%. Побічні ефекти терапії: порушення еякуляції спостерігались у 78%, біль в епігастрії – 10%, ортостатична гіпотензія – 6%, що не завадило усім пацієнтам закінчити курс лікування.

**Заключення.** Комплекс базової фармакотерапії достатньо ефективний щодо зменшення симптомів простатиту, супутніх психологічних порушень, безпечний та може бути рекомендований пацієнтам з ХАП.

**Ключові слова:** хронічний абактеріальний простатит, синдром хронічного тазового болю, депресія, тривога, цитокини, диклофенак, тамсулозин, *Serenoa repens*.

### Efficacy and safety of basic pharmacotherapy of chronic abacterial prostatitis

*K. R. Nurimanov*

A basic complex has been proposed for the treatment of chronic abacterial prostatitis (CAP), including a nonsteroidal anti-inflammatory drug to limit the effects of prostaglandins; selective alpha adrenergic blocker for modulation of the bladder overactivity and smooth muscle cells of the prostate; *Serenoa repens* palm fruit extract for prolonged and safe anti-inflammatory and anti-sclerotic effects.

**The objective:** evaluation of the efficacy and safety of basic pharmacotherapy of chronic abacterial prostatitis.

**Materials and methods.** The study involved 32 patients with CAP. For the assessment of the patient's condition, a questionnaires (NIH-CPSI, PHQ-9, GAD-7) and uroflowmetry were used. The ELISA revealed changes in the concentration of testosterone, dihydrotestosterone (DHT), estradiol and prostate-specific antigen (PSA) in the blood, as well as cytokine ejaculate. As a basic treatment, we used a combination of diclofenac sodium (Dicloberl retard, 100 mg/day, orally, 2 weeks), a tamsulosin with modified release (Flosin, 0.4 mg/day, orally, 1 month), an extract of palm fruit *Serenoa repens* (Prostamol Uno, 320 mg/day, orally, 6 months), regardless of the presence and severity of pain and dysuric manifestations in patients. The reduction of NIH-CPSI by 6 points, PHQ-9 by 6 points, GAD-7 by 5 points were considered as clinically significant.

**Results.** Significant favorable changes in the symptoms of prostatitis, depression and anxiety were observed after 2 weeks and persisted throughout the observation period (6 months). There was a statistically significant increase in testosterone levels, a decrease in blood DHT and PSA, as well as a significant decrease in proinflammatory cytokines in the ejaculate (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-8), along with an increase in the anti-inflammatory cytokine (IL-10).

The clinical efficacy of treatment for reducing prostatitis symptoms was 69%, depression symptoms – 75%, anxiety – 84%. Side effects of therapy: ejaculation disorders were observed in 78%, epigastric pain – 10%, orthostatic hypotension – 6%, which did not prevent all patients from completing the treatment.

**Conclusion.** The basic pharmacotherapy was quite effective in reducing the symptoms of prostatitis, associated psychological disorders, was safe and can be recommended for patients with CAP.

**Key words:** chronic abacterial prostatitis, chronic pelvic pain syndrome, cytokines, depression, anxiety, diclofenac, tamsulosin, *Serenoa repens*.

## Сведения об авторе

Нуриманов Камиль Рансович – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а.  
E-mail: kn\_1976@ukr.net

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Nickel J.C., Roehrborn C.G., O'Leary M.P., et al. The relationship between prostate inflammation and lower urinary tract symptoms: examination of baseline data from the reduce trial. *Eur Urol.* 2008; 54: 1379-1384.
- Schaeffer AJ, Knauss JS, Landis JR, et al. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network Study Group. Leukocyte and bacterial counts do not correlate with severity of symptoms in men with chronic prostatitis: the national institutes of health chronic prostatitis cohort study. *J Urol.* 2002; 168: 1048-1053.
- Kroenke K., Spitzer R.L., Williams J.B. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med.* 2001 Sep 16(9):606-613.
- Spitzer R.L. et al. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder. *Arch. Intern. Med.* – 2006. – № 166 (10). – P. 1092–1097.
- Thakkinian A., Attia J., Anothaisintawee T., Nickel J.C.  $\alpha$ -blockers, antibiotics and anti-inflammatories have a role in the management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *BJU Int.* – 2012. – № 110 (7). – P. 1014–1022, doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11088.x Epub 2012 Apr 3
- Macchione N., Bernardini P., Piacentini I., Mangiarotti B., Del Nero A. Flower pollen extract in association with vitamins (Deprox 500®) versus *Serenoa repens* in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a comparative analysis of two different treatments. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem.* – 2018 Nov 28. doi: 10.2174/1871523018666181128164252
- Marzano R., Dinelli N., Ales V., Bertozzi M.A. Effectiveness on urinary symptoms and erectile function of Prostamev Plus® vs only extract *Serenoa repens*. *Arch Ital Urol Androl.* – 2015. – Mar 31; 87 (1):25-27. doi: 10.4081/aiua.2015.1.25.
- Chiavaroli A., Recinella L., Ferrante C. *Crocus sativus*, *Serenoa repens* and *Pinus massoniana* extracts modulate inflammatory response in isolated rat prostate challenged with LPS. *J Biol Regul Homeost Agents.* – 2017. – Jul-Sep.; 31(3):531-541.
- Barry M.J., Meleth S., Lee J.Y. et al. Effect of increasing doses of Saw Palmetto on lower urinary tract symptoms: a randomized trial. *JAMA.* – 2011. – Sep 28; 306 (12): 1344–1351. doi: 10.1001/jama.2011.1364.
- Alexander R.B., Probert K.J., Schaeffer A.J. et al. Ciprofloxacin or tamsulosin in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, double-blind trial. *Ann. Intern. Med.* – 2004. – 141: 581–589.
- Nickel J.C., O'Leary M.P., Lepor H. et al. Silodosin for men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: results of a Phase II multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *J. Urol.* – 2011. – 186: 125–131.
- Nickel J.C., Narayan P., McKay J., Doyle C. Treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome with tamsulosin: a randomized double blind trial. *J. Urol.* – 2004. – 171: 1594–1597.
- Nickel J.C., Pontari M., Moon T. et al. A randomized, placebo controlled, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of rofecoxib in the treatment of chronic nonbacterial prostatitis. *J. Urol.* – 2003; – 169: 1401–1405.
- Hu C., Yang H., Zhao Y. The role of inflammatory cytokines and ERK1/2 signaling in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome with related mental health disorders. *Sci Rep.* 2016; 6: 28608. Published online 2016 Jun 23. doi: 10.1038/srep28608.
- Shulyak A, Gorpynchenko I, Drannik G, et al. The effectiveness of the combination of rectal electrostimulation and an antidepressant in the treatment of chronic abacterial prostatitis. *Cent European J Urol.* 2019; 72: 66-70.
- Zhang M, Li H, Ji Z, Dong D, Yan S. Clinical study of duloxetine hydrochloride combined with doxazosin for the treatment of pain disorder in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: An observational study. *Medicine(Baltimore).* 2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28272220>.

Статья поступила в редакцию 18.03.2019