



УРОЛОГИЯ

6

• МОСКВА •

2021

А. В. Кузьменко, В. В. Кузьменко, Т. А. Гяургиев, Ю. Ю. Винник

**НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА ЛОНГИДАЗА[®],
СУППОЗИТОРИИ ВАГИНАЛЬНЫЕ И РЕКТАЛЬНЫЕ 3000 МЕ
ПРИ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С СИМПТОМАМИ НИЖНИХ
МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ НА ФОНЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ
ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА ЛОНГИДАЗА®, СУППОЗИТОРИИ ВАГИНАЛЬНЫЕ И РЕКТАЛЬНЫЕ 3000 МЕ ПРИ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С СИМПТОМАМИ НИЖНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ НА ФОНЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹ Кафедра специализированных хирургических дисциплин ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко», Воронеж, Россия ² ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, Красноярск, Россия

Автор для связи: А. В. Кузьменко – д.м.н., профессор, профессор кафедры специализированных хирургических дисциплин ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия; e-mail: kuzmenkoav09@yandex.ru

Введение. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) входит в число наиболее значимых урологических заболеваний, а повышение эффективности лечения больных данным заболеванием – одна из главных задач современной урологии.

Цель исследования: оценка эффективности применения препарата Лонгидаза® в лечении мужчин с ДГПЖ.

Материалы и методы. В исследование включены 120 пациентов с симптомами нижних мочевыводящих путей (СНМП), обусловленными ДГПЖ, которые были рандомизированы в 2 группы по 60 человек. Основной группе (ОГ) проводилась терапия препаратом Лонгидаза® 3000 МЕ в сочетании с тамсулозином. Группе сравнения (ГС) проводилась монотерапия тамсулозином. Исследование пациентов проходило в ходе 5 визитов, продолжительность исследования составила 162±3 дня.

Результаты. COMPLIANCE составила 100%, все пациенты соблюдали назначения врача, случаев отказа от терапии не было. Нежелательных явлений, связанных с приемом препарата Лонгидаза®, не отмечено. При обследовании исходно в обеих группах выявлены симптомы нижних мочевыводящих путей на фоне ДГПЖ, нарушения эрекции и снижение качества жизни. Терапия, проведенная в обеих группах, была эффективной, о чем свидетельствует снижение среднего балла по шкале IPSS, увеличение максимальной скорости потока мочи (Q_{max}), уменьшение объема остаточной мочи, что привело к улучшению качества жизни по шкале QoL. Тем не менее в группе пациентов, получавших Лонгидазу, уже через 50 дней терапии отмечена более выраженная положительная динамика как среднего балла по шкалам IPSS и QoL, так и среднего значения Q_{max} по результатам урофлоуметрии. Различия между группами по данным показателям были статистически значимыми ($p < 0,05$). После 50 дней наблюдения в ГС среднее значение объема простаты существенно не изменилось, тогда как в ОГ он уменьшился и различия между группами были статистически значимыми ($p = 0,001$). В ходе последующих визитов в ОГ сохранялась тенденция к уменьшению размеров простаты, тогда как в ГС отмечено умеренное увеличение объема предстательной железы по данным ультразвукового исследования.

Заключение. Согласно полученным в ходе данного наблюдательного исследования результатам, препарат Лонгидаза® в дозировке 3000 МЕ может эффективно применяться пациентами с ДГПЖ, препятствовать прогрессированию заболевания, способствовать стойкому купированию СНМП и повышению качества жизни пациентов данной категории.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, аденома простаты, Лонгидаза, симптомы нижних мочевыводящих путей

Для цитирования: Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А., Винник Ю.Ю. Наблюдательное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Лонгидаза®, суппозитории вагинальные и ректальные 3000 МЕ при терапии пациентов с симптомами нижних мочевыводящих путей на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Урология* 2021;6:57–65

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2021.6.57-65>

Введение. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) входит в число наиболее значимых урологических заболеваний [1, 2]. В возрасте до 60 лет ДГПЖ диагностируют более чем у 42% мужчин. К 90 годам заболевание выявляют практически у 90% мужчин. При этом более 30% из них не менее 1 раза в течение жизни подвергаются хирургическому лечению [3–7].

Различные варианты воспалительной реакции являются постоянным компонентом стромальных изменений в предстательной железе (ПЖ) при ДГПЖ. По результа-

там ряда исследований, посвященных данной проблеме, у 57,2% больных хроническим простатитом (ХП) имелась ДГПЖ, у 38,7% с ДГПЖ – ХП [8]. При гистологическом исследовании у 96,7% больных ДГПЖ обнаруживают морфологические признаки хронического воспаления, которое во многих случаях протекает латентно или асимптомно [9]. При этом вялотекущие воспалительные явления в ПЖ также приводят к фиброзным изменениям, нарушению микроциркуляции, по некоторым данным, и к нарушению аутофагоцитоза в ткани железы, которое также может при-

водить к гиперплазии [10, 11]. Сопутствующий воспалительный процесс не только играет роль в патогенезе ДГПЖ, но и отражается на клиническом течении заболевания, приводя к увеличению выраженности симптомов нарушенного мочеиспускания [12–14].

В настоящее время препаратами выбора лечения больных данной категории являются α -адреноблокаторы (α -АБ), ингибиторы 5 α -редуктазы и их комбинации [1, 2, 15–18]. С учетом патогенетических процессов, протекающих в ПЖ при ДГПЖ, обоснованным представляется применение препарата Лонгидаза®, обладающего противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами, а также уменьшающего выраженность фиброзных процессов в тканях [19].

Цель исследования: оценка эффективности препарата Лонгидаза® в лечении мужчин с ДГПЖ.

Материалы и методы. В исследование включены 120 пациентов с симптомами нижних мочевыводящих путей (СНМП), обусловленными ДГПЖ. Возраст пациентов составил от 45 до 70 лет.

Критерии включения: суммарный балл IPSS – 8–19, объем остаточной мочи (V_{om}) до 50 мл, объем ПЖ ($V_{пж}$) более 30 см³, уровень простатспецифического антигена (ПСА) до 4 нг/мл, подписанное информированное согласие на терапию препаратом Лонгидаза® и дальнейшее наблюдение (исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ).

Критерии не включения/исключения: конкременты мочевого пузыря и дистального отдела мочеточников, гематурия, отягощенный аллергический анамнез, оперативные пособия на органах малого таза, инфекции мочевыводящих путей в активной фазе, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, врожденные аномалии развития МПС, онкологические и тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, гипогонадизм.

Пациенты рандомизированы на 2 группы по 60 человек.

В основной группе (ОГ) проводилась терапия препаратом Лонгидаза® в дозировке 3000 МЕ (ректальные суппозитории) по схеме: по 1 суппозиторию через день, 10 введений, далее через 2 дня еще 10 введений (всего 50 дней), после чего назначалась поддерживающая терапия по 1 суппозиторию 1 раз в 7 дней, 4 мес. В качестве фоновой терапии пациенты принимали тамсулозин 0,4 мг 1 раз в день *per os* в течение всего периода наблюдения.

В группе сравнения (ГС) пациенты получали только тамсулозином 0,4 мг 1 раз в день *per os* в течение всего периода наблюдения.

Обследование пациентов проходило в ходе 5 визитов.

При обращении пациентов проводился скрининговый визит (день -5--1), на котором им было предложено участие в исследовании и в случае согласия назначались обследования, необходимые для оценки критериев включения и не включения. Они включали сбор жалоб и анамнеза, заполнение шкалы IPSS и оценки качества жизни QoL, международного индекса эректильной дисфункции IIEF, дневника мочеиспусканий, пальцевое ректальное исследование (ПРИ), урофлоуметрию с определением максимальной скорости потока мочи (Q_{max}), трансректальное УЗИ ПЖ, УЗИ почек и мочевого пузыря с определением объема ПЖ ($V_{пж}$) и объема остаточной мочи (V_{om}), общеклинические анализы крови и мочи.

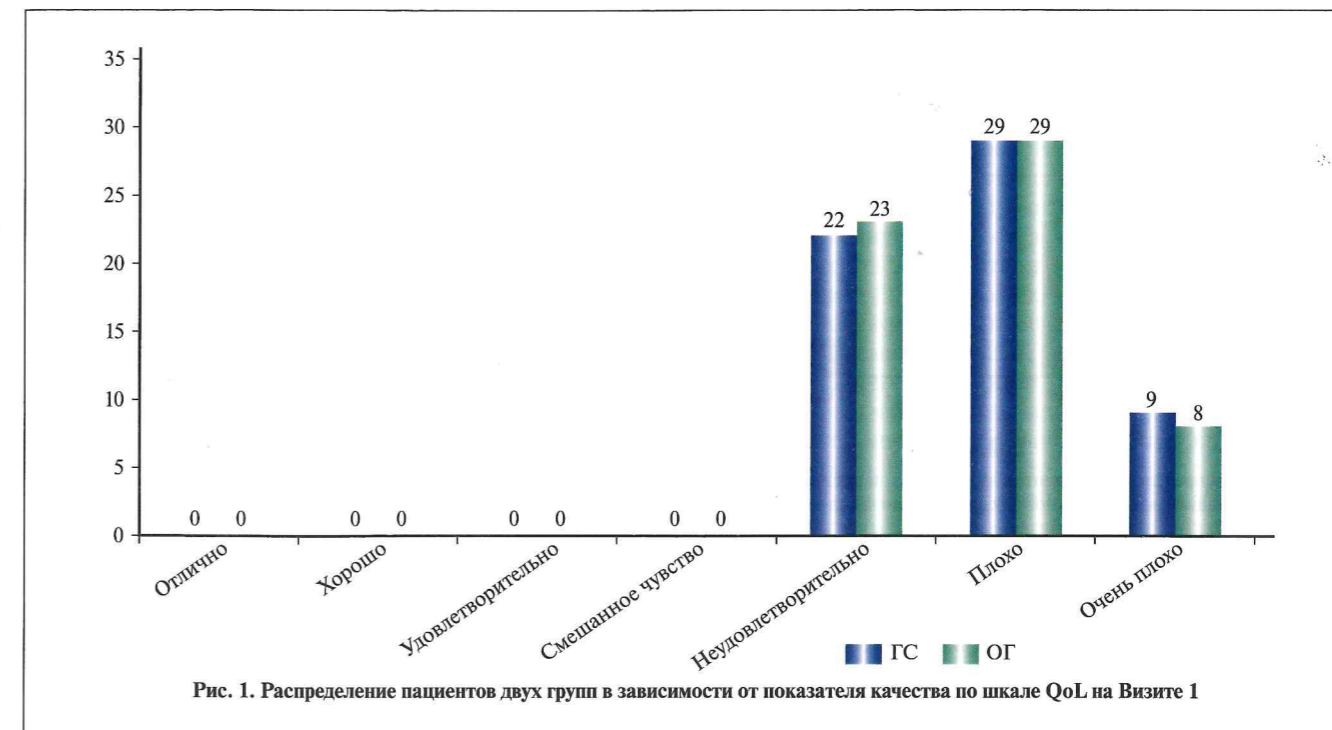
На визите 1 (день 1) по результатам проведенных обследований оценивали исходное состояние пациентов, наличие критериев включения/не включения в исследование, а также проводили рандомизацию пациентов в группы и выдачу препарата.

Эффективность лечения оценивали на визитах 2 (день 50±3), 3 (день 106±3) и 4 (день 162±3) по следующим показателям: изменение $V_{пж}$, V_{om} , Q_{max} , среднего балла по шкалам IPSS, QoL и IIEF по сравнению с исходным уровнем. Кроме того, оценивали комплаентность – приверженность пациентов проводимой терапии (выражали в % больных, соблюдавших рекомендации доктора в периоды между визитами), а также частоту возникновения у пациентов нежелательных явлений, связанных с приемом препарата Лонгидаза®.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы MS Excel 11.0 из стандартного пакета MS Office. 2013, а также программного обеспечения IBM SPSS Statistics 21.0. При проверке статистических гипотез применяли методы параметрической (*t*-test Стьюдента) статистики. При оценке достоверности выявленных различий между средними значениями выборок рассчитывали параметр *p*, вероятность справедливости нулевой гипотезы была принята равной 5% ($p < 0,05$).

Результаты. Пациенты в обеих группах полностью соответствовали критериям включения в исследование, критериев исключения ни у кого выявлено не было. Исследуемые группы были однородными, результаты обследований, полученные до лечения, статистически значимо не различались. Исходно в обеих группах выявлено увеличение $V_{пж}$, наличие остаточной мочи в мочевой пузыре, СНМП по данным опросника IPSS, нарушения эрекции различной степени выраженности по результатам заполнения опросника IIEF и снижение качества жизни по шкале QoL.

В течение периода лечения комплаентность составила 100%, все пациенты соблюдали назначения врача, случаев



отказа от терапии не было. Кроме того, не было отмечено случаев нежелательных явлений, связанных с приемом препарата Лонгидаза®.

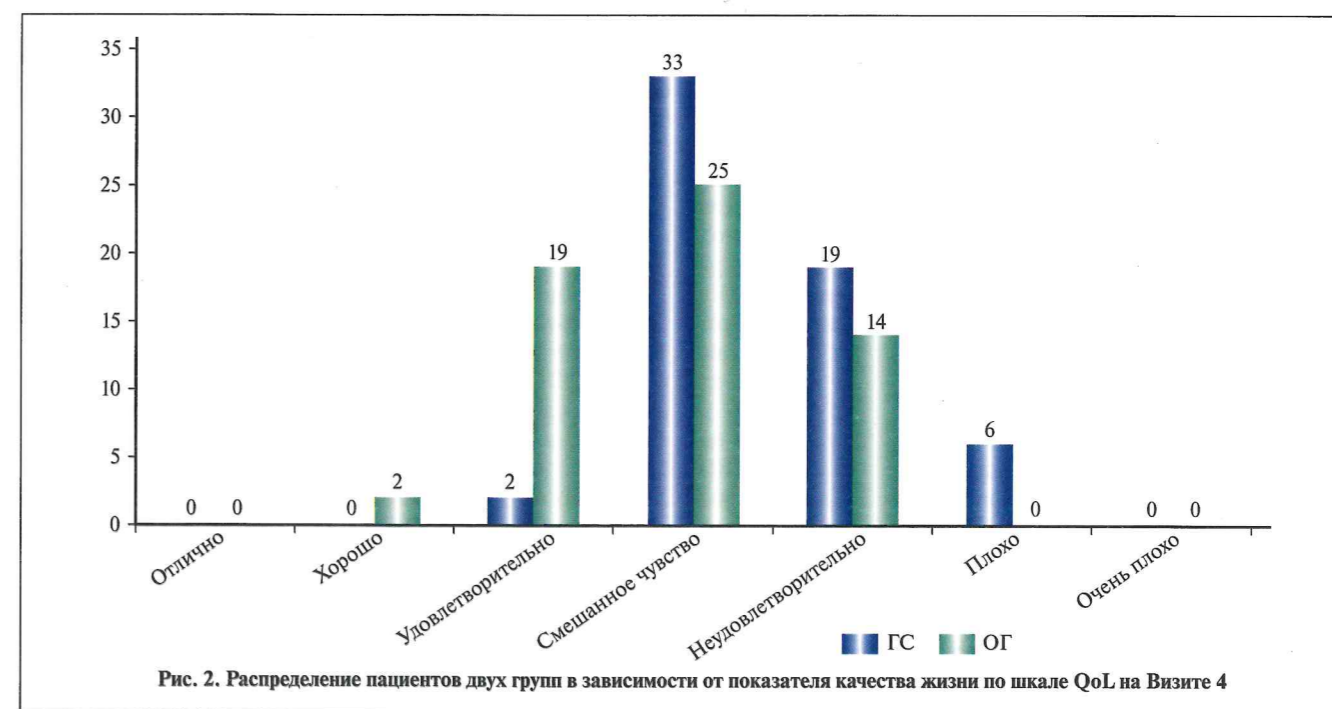
Согласно результатам заполнения шкалы IPSS, динамика данного показателя была лучше в группе пациентов, получавших комбинированную терапию (см. таблицу). Исследуемый показатель в данной группе за весь период наблюдения в среднем уменьшился на 5,4 балла, что составило 30,5% от исходного значения. При этом различия между группами были статистически значимыми начиная с Визита 2 до окончания периода наблюдения.

При оценке качества жизни по шкале QoL исходно средний балл в обеих группах составил 4,7, субъективная оценка пациентов варьировалась от неудовлетворительной

до очень плохой (см. таблицу). В целом в группе пациентов, получавших Лонгидазу, после начала терапии качество жизни, согласно результатам заполнения опросника QoL, было выше (рис. 1, 2).

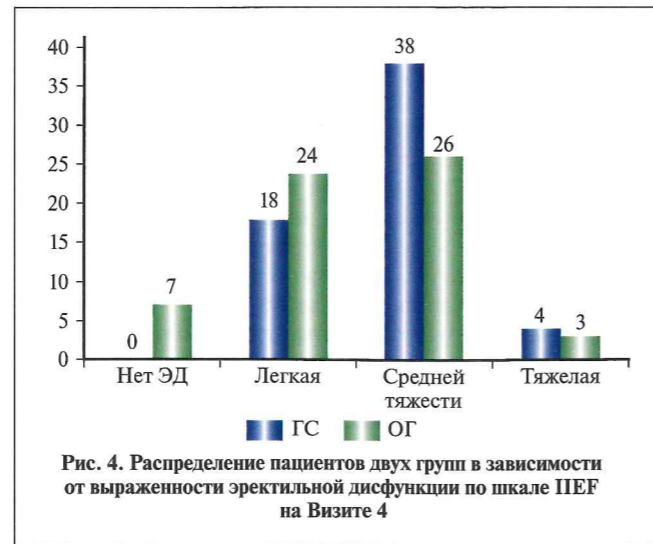
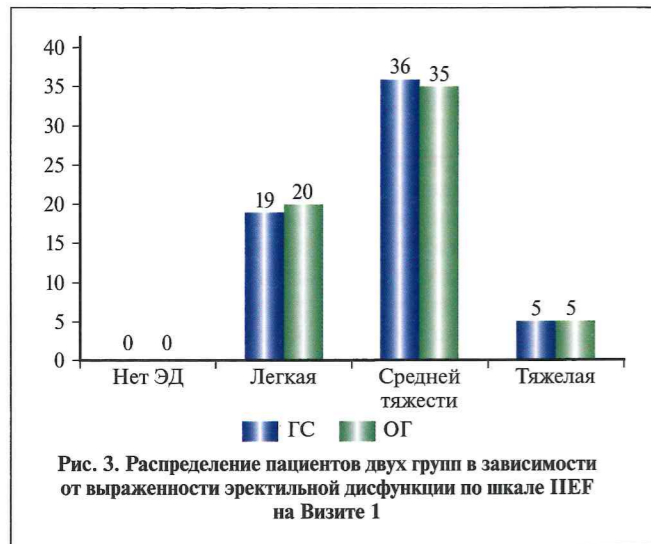
В обеих группах отмечено увеличение среднего балла по шкале IIEF, но, несмотря на более выраженную положительную динамику в ОГ, различия не достигли уровня статистической значимости ($p=0,087$) (см. таблицу). Однако с учетом выявленной динамики и возрастных особенностей пациентов исследуемых групп нами был проведен анализ отдельных случаев и определено число пациентов с различной степенью тяжести эректильной дисфункции (рис. 3, 4).

Кроме того, принимая во внимание возрастные особенности пациентов, а также тот факт, что эректильная дис-



Т а б л и ц а												
Результаты исследований, полученные в ходе исследования в группах наблюдения ($\bar{x} \pm \sigma$)												
Показатель	Визит 1 (день 1)			Визит 2 (день 50±3)			Визит 3 (день 106±3)			Визит 4 (день 162±3)		
	ГС	ОГ	ГС/ОГ, <i>p</i>	ГС	ОГ	ГС/ОГ, <i>p</i>	ГС	ОГ	ГС/ОГ, <i>p</i>	ГС	ОГ	ГС/ОГ, <i>p</i>
IPSS, баллы	17,6±1,0	17,7±1,1	0,297	13,3±2,9	12,5±2,5	0,047	13,5±2,8	12,4±2,6	0,014	13,6±2,9	12,3±2,6	0,003
QoL, баллы	4,7±0,8	4,7±0,7	0,452	3,4±0,8	3,1±0,8	0,028	3,4±0,7	3,0±0,8	0,001	3,5±0,7	2,9±0,8	0,001
IIEF, баллы	15,3±3,4	15,2±3,4	0,426	16,5±3,6	17,1±4,0	0,181	16,5±3,6	17,2±4,1	0,161	16,5±3,6	17,3±4,3	0,087
Q_{max} , мл/с	9,6±1,3	9,5±1,3	0,362	11,6±1,7	12,2±1,7	0,034	11,4±1,9	12,2±1,8	0,013	11,2±1,9	12,3±1,7	0,001
$V_{пж}$, см ³	60,7±6,3	60,5±6,2	0,431	60,3±6,2	52,6±6,5	0,001	61,1±6,3	51,9±6,6	0,001	61,3±6,1	50,9±6,5	0,001
V_{om} , мл	43,1±12,0	43,3±11,9	0,469	13,8±7,5	13,7±8,9	0,464	14,5±6,7	13,7±9,0	0,294	20,1±8,9	13,8±8,9	0,036

Примечание. \bar{x} – среднее значение; σ – стандартное отклонение.



функция не была причиной обращения пациентов к врачу и дизайн исследования не предусматривал критерии включения и исключения по признаку эректильной дисфункции, при анализе результатов заполнения шкалы ПЕФ отдельное внимание было уделено общей сексуальной удовлетворенности пациентов (рис. 5).

Согласно полученным данным в ГС, субъективная удовлетворенность пациентов собственной половой жизнью не изменилась, тогда как в ОГ число пациентов, удовлетворенных сексуальной жизнью, увеличилось на 12 (41,3%) по сравнению с исходным количеством (рис. 6).

В целом за весь период наблюдения в ГС среднее значение Q_{max} увеличилось на 1,6 (16,7%), в ОГ – на 2,8 мл/с (29,5%) (см. таблицу).

В течение периода наблюдения в ГС показатель $V_{пж}$ увеличился в среднем на 0,6 см³, тогда как в группе пациентов, получавших комбинированную терапию с Лонгидазой, уменьшился в среднем на 9,6 см³, что составило 15,9% от исходного объема (см. таблицу). При этом различия между группами по данному показателю начиная с Визита 2 до окончания периода наблюдения были статистически значимыми ($p < 0,05$).

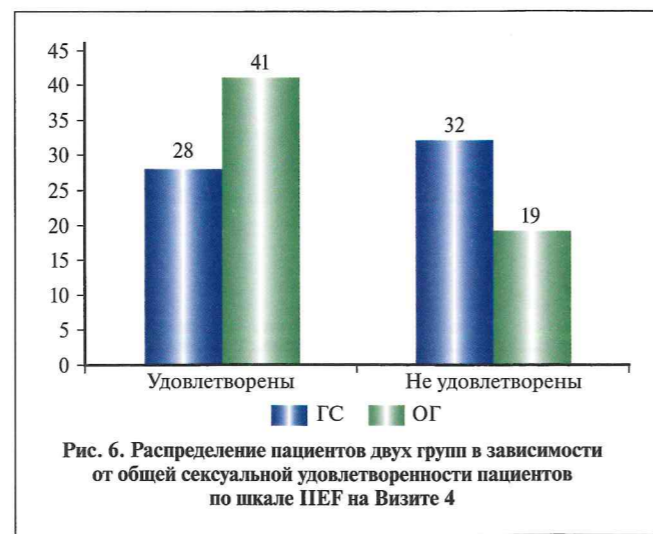
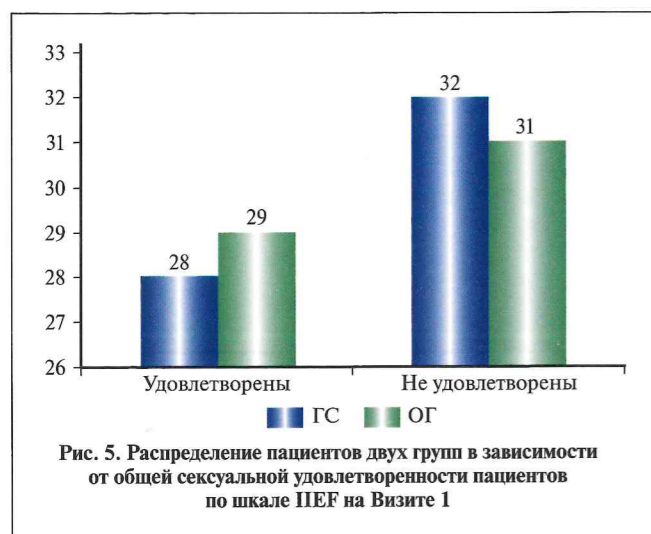
По результатам УЗИ на Визите 2 отмечена выраженная положительная динамика показателя $V_{ом}$, среднее значение в ГС и ОГ уменьшилось (см. таблицу). Статистически зна-

чимых различий между группами не выявлено ($p = 0,464$). На Визитах 3 и 4 средний $V_{ом}$ в группах также был в пределах нормальных значений, однако в ГС показатель к концу периода наблюдения увеличился до $20,1 \pm 9,4$ см³ и статистически значимо отличался от значения в ОГ ($p = 0,001$), которое существенно не изменилось начиная с Визита 2 до конца периода наблюдения.

Обсуждение. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы – полиэтиологическое заболевание, возникающее вследствие разрастания периуретральной железистой зоны ПЖ, приводящего к обструкции нижних мочевыводящих путей [1, 2].

Возникновение и развитие обструктивных и ирритативных симптомов нарушенного мочеиспускания при ДГПЖ определяются двумя составляющими: статическим в результате механического сдавления уретры гиперплазированной тканью ПЖ и динамическим, обусловленным гиперактивностью α -адренорецепторов шейки мочевого пузыря, простатического отдела уретры и ПЖ [15–17].

Динамическая составляющая симптомов заболевания связана с повышенным тонусом α_1 -адренергических рецепторов ПЖ и шейки мочевого пузыря, что обуславливает сокращение гладкомышечных элементов данной анатомической зоны. Назначение препаратов группы α_1 -АБ, рас-



слабляющих гладкомышечные элементы ПЖ, приводит к снижению степени обструкции [15].

В патогенезе нарушений мочеиспускания (СНМП) одним из основных факторов является развитие фиброза ПЖ в результате асептического воспаления, которое зачастую протекает латентно или асимптомно [20–23]. Избыточное отложение коллагена и фиброз в ПЖ нарушает функцию уретры у мужчин и приводит к появлению СНМП. Выявлена обратная корреляция результатов урофлоуметрии с фиброзом ПЖ и выраженностью СНМП у больных ДГПЖ. Также было показано, что ткань биоптатов ПЖ у мужчин с умеренными/выраженными СНМП имеет высокую механическую ригидность и значительно более высокое содержание коллагена, чем у мужчин с отсутствием или легкими СНМП [24–26].

Кроме того, опубликовано несколько работ, посвященных изучению дефектов протекания воспалительного процесса в тканях ПЖ в виде нарушения аутофагоцитоза: считается, что последние могут быть ответственными за развитие как ДГПЖ, так и рака ПЖ [10, 11]. С. de Nunzio et al. определяли индекс воспаления, связанный с нарушением аутофагоцитоза, в тканях ПЖ, удаленных путем трансуретральной резекции, у 50 пациентов. Критериями активности воспалительного процесса считали уровни экспрессии белков LC3B и p62. Воспалительный индекс был выше у пациентов с низким уровнем LC3B и высоким уровнем p62, которые ассоциировались со снижением процессов аутофагоцитоза. Таким образом, авторы связывают активность воспалительного процесса с повышенным риском прогрессирования ДГПЖ на основании экспрессии данных белков в биоптатах ПЖ [10, 11].

В свете представленных выше данных обоснованным может быть применение препаратов, обладающих противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами, а также уменьшающих выраженность фиброзных процессов в тканях.

В настоящее время на фармацевтическом рынке РФ зарегистрирован препарат Лонгидаза®, суппозитории вагинальные и ректальные на основе масла какао. Он обладает ферментативной (гиалуронидазной) активностью и пролонгированным действием. Пролонгирование действия достигается ковалентным связыванием фермента с физиологически активным высокомолекулярным носителем (сополимер N-оксида 1,4-этиленпиперазина и [N-карбоксо-метил]-1,4-этиленпиперазиний бромид). Оно лежит в основе хелатирующего, антирадикального, иммуномодулирующего и противовоспалительного свойств препарата, а также обеспечивает как местное, так и системное действие препарата [24–26].

Несмотря на массу публикаций, посвященных применению Лонгидазы при ХП, данных об эффективности препарата для пациентов с ДГПЖ не так много. Однако представленные в литературе данные подтверждают описанные патогенетические эффекты этого препарата [27–29].

Эффективность препарата Лонгидаза® в коррекции местных иммунометаболических нарушений изучена в исследовании с участием 81 пациента в возрасте от 50 до 70 лет, страдавшего аденомой предстательной железы в сочетании с ХП, в период с 2007 по 2009 г. [20]. По результатам исследования выявлено, что у этих пациентов на местном уровне уже при поступлении в клинику имелись иммунные и оксидантные изменения, выразившиеся повышением содержания большинства исследованных провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-1 β , -2, -8, ИФН α), снижением уровня противовоспалительного ИЛ-10, активацией системы комплемента

по классическому и альтернативному пути с замедленным повышением уровня ингибиторов системы комплемента, уменьшением уровня sIgA, активацией процессов перекисного окисления липидов, снижением NO-синтетической активности эндотелия капилляров. Включение в лечение свечей Лонгидаза® оказалось эффективным в коррекции лабораторных показателей иммунного и оксидантного статусов.

Клинико-иммунологическая эффективность Лонгидазы для больных ДГПЖ в сочетании с ХП изучена М. Н. Шатохиным и соавт. [28]. Показано, что включение в комплексное лечение изучаемого препарата позволило скорректировать нарушенные показатели содержания иммунофенотипированных лимфоцитов, концентрации цитокинов, компонентов системы комплемента и ее регуляторов, а также функциональной активности нейтрофилов периферической крови.

С. В. Котов и соавт. [29] опубликовали результаты мультицентрового рандомизированного исследования эффективности бовгиалуронидазы азоксимера (Лонгидаза®) у мужчин после трансуретральной резекции ПЖ, в которое были включены 202 пациента [29]. Согласно полученным данным применение Лонгидазы приводит к уменьшению отека простаты, снижает частоту повторной бактериурии, лейкоцитурии, что выражается в тенденции к снижению частоты инфекционных осложнений и дополнительного назначения антибактериальных препаратов, а отсутствие связанных с препаратом побочных явлений за время наблюдения характеризует препарат благоприятным соотношением польза/риск.

Результаты, полученные нами в ходе исследования, в целом согласуются с данными, представленными в литературе [20, 28, 29]. В обеих группах на фоне терапии отмечено уменьшение выраженности СНМП, что свидетельствует об эффективности проведенного лечения. Кроме того, между группами выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) по всем показателям, кроме среднего балла по шкале ПЕФ (см. таблицу).

Динамика среднего балла по шкале IPSS характеризовалась резким его снижением в обеих группах, что обусловлено действием α -АБ на динамический компонент инфравезикальной обструкции путем расслабления гладкой мускулатуры нижних мочевыводящих путей. При этом уменьшение показателя на фоне приема Лонгидазы было статистически более значимым. Это может быть связано как с влиянием на латентно текущее воспаление у ряда пациентов в группе, что проявлялось уменьшением выраженности симптомов, вызванных им, так и с уменьшением отека ткани ПЖ и воздействием таким образом на механический компонент обструкции. Дальнейшее наблюдение продемонстрировало незначительную отрицательную динамику в ГС, вероятно обусловленную ростом ПЖ у ряда пациентов в группе. В ОГ, напротив, была зафиксирована положительная динамика на фоне продолжавшейся терапии препаратом Лонгидаза® за счет его антипролиферативного и противовоспалительного эффектов, которые позволили предотвратить нарастание клинической симптоматики. По результатам оценки качества жизни с использованием опросника QoL показатели в ОГ также были статистически значимо лучше, чем в ГС ($p < 0,05$), на протяжении всего периода наблюдения.

Отдельное внимание следует уделить динамике среднего балла по шкале ПЕФ в группах. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий между группами, динамика показателя в ОГ была лучше: если в ГС субъективная удовлетворенность пациентов собственной половой жизнью не

изменилась, то в ОГ число пациентов, удовлетворенных сексуальной жизнью, увеличилось на 12 (41,3%).

Эффективность Лонгидазы в терапии эректильной дисфункции, безусловно, требует подтверждения в отдельных исследованиях с соответствующим дизайном и контингентом больных, однако предварительные результаты, полученные в ходе исследования, могут быть обусловлены улучшением микроциркуляции, снижением воспалительной реакции и отека в малом тазу, а также воздействием на психогенные причины эректильной дисфункции на фоне положительной динамики клинического течения ДГПЖ.

При определении Q_{\max} на Визите 2 на фоне приема α -АБ среднее значение показателя в обеих группах увеличилось более чем на 20% и сохранялось примерно на одном уровне на протяжении всего исследования. Тем не менее результаты в ОГ были статистически значимо лучше ($p=0,001$), а в ГС была зафиксирована незначительная отрицательная динамика. На наш взгляд, полученные результаты обусловлены теми же причинами, что и в случае с оценкой по шкале IPSS.

Наиболее значимые результаты получены при оценке динамики объема ПЖ. После 50 дней наблюдения на Визите 2 в ГС среднее значение показателя $V_{пж}$ существенно не изменилось. Подобные результаты в данной группе ожидаемы, так как терапия α -АБ не влияет на статический компонент обструкции и на размеры ПЖ. Зафиксированное на последующих визитах увеличение данного показателя также объясняется тем, что α -АБ не позволяют снизить риск прогрессирования гиперплазии ПЖ.

В ОГ на Визите 2 среднее значение $V_{пж}$ уменьшилось на 7,9 см³, т.е. на 13% относительно исходного размера. Полученный на данном этапе результат, на наш взгляд, связан с уменьшением отека ткани железы за счет устранения вялотекущего латентного воспалительного процесса у ряда пациентов и изменения консистенции секрета ПЖ, способствующего дренированию ацинусов.

На Визитах 3 и 4 также было зафиксировано уменьшение среднего значения $V_{пж}$ на 0,7 и 1,0 см³ соответственно. Отсутствие роста ПЖ в ОГ в отличие от ГС, с одной стороны, может быть связано со способностью входящей в состав препарата гиалуронидазы подавлять рост и вызывать регресс соединительнотканых образований, с другой — с уменьшением отека на фоне купирования латентного воспалительного процесса и улучшения микроциркуляции в ткани железы, а также, возможно, с сохранением нормальных процессов аутофагоцитоза за счет устранения и профилактики развития воспаления в ткани ПЖ на фоне поддерживающей терапии препаратом.

Среднее значение объема остаточной мочи на Визите 2 на фоне приема α -АБ в обеих группах уменьшилось. Тем не менее на последующих визитах обращает на себя внимание незначительная отрицательная динамика в ГС, при этом различия между группами к моменту окончания исследования достигли уровня статистической значимости ($p=0,036$). На наш взгляд, причины подобной динамики такие же, как и в случае с -PSS и Q_{\max} .

Таким образом, согласно представленным в литературе данным, ДГПЖ в большинстве случаев сопровождается вялотекущим асептическим воспалительным процессом, который приводит к фиброзным изменениям ткани железы, отеку, гипоксии, нарушению аутофагоцитоза и местного иммунитета, что в свою очередь, с одной стороны, способствует хронизации воспалительного процесса, с другой — к прогрессированию ДГПЖ, увеличению объема ПЖ и

нарастанию клинической симптоматики за счет статического компонента.

Применение препарата Лонгидаза® может способствовать уменьшению гиперплазии за счет ферментативной активности, уменьшения выраженности сопутствующего воспаления при ДГПЖ, а также более эффективного действия препаратов фоновой терапии. Гиалуронидаза способна подавлять рост и вызывать регресс соединительнотканых образований, фенотипические особенности которой приобретает строма в области гиперплазии.

Заключение. Таким образом, согласно полученным в ходе данного наблюдательного исследования результатам, препарат Лонгидаза® может эффективно применяться пациентами с ДГПЖ, препятствовать прогрессированию заболевания, способствовать стойкому купированию СНМП и повышению качества жизни пациентов. При этом препарат имеет отличный уровень комплаентности и высокий профиль безопасности. Однако с учетом относительно небольшого количества исследований эффективности и безопасности Лонгидазы при ДГПЖ для точного определения механизмов действия и подтверждения полученных результатов необходимо проведение исследований, в том числе многоцентровых и плацебоконтролируемых. Кроме того, отдельно следует изучить эффективность Лонгидазы при лечении пациентов с нарушениями эрекции.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Urology. Russian clinical guidelines. Under the editorship of Yu. G. Alyaev, P.V. Glybochko, D. Yu. Pushkar. M.: GEOTAR-Media; 2018. 480 p. Russian (Урология. Российские клинические рекомендации. Под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 480 с.)
2. Gravas S., Cornu J.N., Drake M.J. et al. EAU guidelines on the management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS), incl. benign prostatic obstruction (BPO). 2018. Available at: <http://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/> Accessed 5 May 2019
3. Gupta N., Rogers T., Holland B., Helo S., Dyna D., McVary K.T. Three-Year Treatment Outcomes of Water Vapor Thermal Therapy Compared to Doxazosin, Finasteride and Combination Drug Therapy in Men with Benign Prostatic Hyperplasia: Cohort Data from the MTOPS Trial. J Urol. 2018;200(2):405–413. Doi: 10.1016/j.juro.2018.02.3088.
4. Roehrborn C.G., Barkin J., Tubaro A., Emberton M., Wilson T.H., Brotherton B.J., Castro R.P. Influence of baseline variables on changes in International Prostate Symptom Score after combined therapy with dutasteride plus tamsulosin or either monotherapy in patients with benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: 4-year results of the CombAT study. BJU Int. 2014;113(4):623–625. Doi: 10.1111/bju.12500.
5. Roehrborn C.G., Barkin J., Siami P., Tubaro A., Wilson T.H., Morrill B.B., Gagnier R.P. Clinical outcomes after combined therapy with dutasteride plus tamsulosin or either monotherapy in men with benign prostatic hyperplasia (BPH) by baseline characteristics: 4-year results from the randomized, double-blind Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) trial. BJU Int. 2011;107(6):946–954. Doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10124.x.
6. Roehrborn, C.G., Oyarzabal Perez I., Roos E.P., Calomfirescu N., Brotherton B., Wang F., Palacios J.M., Vasylyev A., Manyak M.J. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of dutasteride and tamsulosin treatment (Duodart) compared with watchful waiting with titration of tamsulosin therapy if symptoms do not improve, both provided with lifestyle advice, in the management of treatment-naïve men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: 2-year CONDUCT study results. BJU Int. 2015;7. Doi: 10.1111/bju.13033.
7. Kudryavtsev Yu.V., Sivkov A.V. Morphological changes in prostate tissue in benign hyperplasia. Experimental and clinical urology. 2010;1:18–22.
8. Bartoletti R., Cai T., Mondaini N., Dinelli N., Pinzi N., Pavone C. et al. Prevalence, incidence estimation, risk factors and characterization of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in urological hospital outpatients in Italy: results of a multi-center case-control observational study. J. Urol. 2007;178:11–15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17937946>

9. Krstanovic A., Tripp D., Nickel J. et al. Psychosocial mechanisms of the pain and quality of life relationship for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS). Canadian Urological Association Journal. 2014;8(11–12):403–408. <https://doi.org/10.5489/auaj.2179>
10. De Nunzio C., Giglio S., Baldassarri V., Cirombella R., Malle G., Nacchia A., Tubaro A., Vecchione A. Impairment of autophagy may represent the molecular mechanism behind the relationship between obesity and inflammation in patients with BPH and LUTS. Minerva Urol Nefrol. 2020 Nov 17. Doi: 10.23736/S0393-2249.20.03992-2.
11. De Nunzio C., Giglio S., Stoppacciaro A., Gacci M., Cirombella R., Luciani E., Tubaro A., Vecchione A. Autophagy deactivation is associated with severe prostatic inflammation in patients with lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. Oncotarget. 2017;8(31):50904–50910. Doi: 10.18632/oncotarget.15144. eCollection 2017 Aug 1.
12. Schaeffer AJ. Classification (Traditional and National Institutes of Health) and Demographics of Prostatitis/ Urology. 2002;60(6 Suppl):5–6; discussion 6–7. Doi: 10.1016/s0090-4295(02)02292-6.
13. Nickel J. Prostatitis. CUA Guidelines. Canadian Urol. Assoc. J. 2011;5(5):306–315. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22031609>
14. Rees J., Abrahams M., Doble A., Cooper A. and the Prostatitis Expert Reference Group (PERG). Diagnosis and treatment of chronic bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a consensus guideline. BJU Int. 2015;116:509–525. <https://doi.org/10.1111/bju.13101>
15. Alyaev Yu.G., Gadzhieva Z.K., Rapoport L.M., Kazilov Yu.B. Medical treatment of lower urinary tract symptoms in men. The role of uroselectivity in drug selection. Andrology and genital surgery. 2014;1:6–14. Russian (Аляев Ю.Г., Гаджиева З.К., Рапопорт Л.М., Козлов Ю.Б. Медикаментозное лечение симптомов нижних мочевых путей у мужчин. Роль уроселективности в выборе лекарств. Андрология и генитальная хирургия. 2014;1:6–14).
16. Kuzmenko A.V., Kuzmenko V.V., Gyaurgiev T.A. Combined drug therapy of patients with BPH. Urologia. 2018;1:101–105. Russian (Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А. Комбинированная медикаментозная терапия больных ДГПЖ. Урология. 2018;1:101–105).
17. Gadzhieva Z.K., Kazilov Yu.B. New possibilities of treatment of combined symptoms of the lower urinary tract in patients with benign prostatic hyperplasia - prerequisites and advantages. Urologia. 2017;1:95–102. Russian (Гаджиева З.К., Казиллов Ю.Б. Новые возможности лечения сочетанных симптомов нижних мочевых путей у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы - предпосылки и преимущества. Урология. 2017;1:95–102).
18. Kuzmenko A.V., Kuzmenko V.V., Gyaurgiev T.A. Comparative analysis of the effectiveness of early and delayed initiation of combined drug therapy for BPH. Urologia. 2021;2:101–105. Russian (Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А. Сравнительный анализ эффективности раннего и отсроченного начала комбинированной медикаментозной терапии ДГПЖ. Урология. 2021;2:101–105).
19. Instructions for the use of the drug for medical use LONGIDASE. 2016. Russian (Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЛОНГИДАЗА. 2016).
20. Teodorovich O.V. et al. Correction of local immunometabolic disorders in prostate adenoma in combination with chronic prostatitis. Urologia. 2010;5:22–26. Russian (Теодорович, О.В., et al. Коррекция местных иммунометаболических нарушений при аденоме предстательной железы в сочетании с хроническим простатитом. Урология. 2010;5:22–26).
21. Huang T., Li W., Peng B. Correlation of inflammatory mediators in prostatic secretion with chronic prostatitis and chronic pelvic pain syndrome. Andrologia. 2017; e12860. <https://doi.org/10.1111/and12860>
22. Hu C., Yang H., Zhao Y. et al. 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27334333>
23. Kuzmenko A.V., Kuzmenko V.V., Gyaurgiev T.A., Barannikov I.I. Chronobiological status of patients with chronic prostatitis on the background of prostate adenoma. System analysis and management in biomedical systems. 2017;16(3):513–16. Russian (Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А., Баранников И.И. Хронобиологический статус больных с хроническим простатитом на фоне аденомы простаты. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2017;16(3):513–516).
24. Report on a clinical study of the safety and therapeutic efficacy of the drug Longidase® suppositories 3000 iu in patients suffering from chronic nonspecific prostatitis (phase II). 2006, RUDN. Russian (Отчет о проведении Клинического исследования безопасности и терапевтической эффективности препарата Лонгидаза® суппозитории 3000 ме у больных, страдающих хроническим

неспецифическим простатитом (II фаза). 2006, РУДН).

25. Report on a clinical study of the safety and therapeutic efficacy of the drug Longidase® suppositories 3000 IU in the complex therapy of patients suffering from chronic nonspecific prostatitis (phase II). 2006, MGMSU. Russian (Отчет о проведении Клинического исследования безопасности и терапевтической эффективности препарата Лонгидаза® суппозитории 3000 МЕ в комплексной терапии больных, страдающих хроническим неспецифическим простатитом (II фаза). 2006, МГМСУ).
26. Report on the «Clinical study of the safety and therapeutic efficacy of the drug Longidase 1500 and 3000 IU in patients suffering from chronic nonspecific prostatitis». 2005, Moscow State Medical and Dental University of Roszdrav, Department of Urology. Russian (Отчет о «Клиническом исследовании безопасности и терапевтической эффективности препарата Лонгидаза 1500 и 3000 МЕ у больных, страдающих хроническим неспецифическим простатитом». 2005, Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава, кафедра урологии).
27. Avdoshin V.P. et al. Evaluation of the effectiveness of treatment of patients with chronic prostatitis with Longidase 3000 IU. Effective pharmacotherapy. 2010: 30–35. Russian (Авдошин В.П. et al. Оценка эффективности лечения больных хроническим простатитом препаратом Лонгидаза 3000 МЕ. Эффективная фармакотерапия. 2010:30–35).
28. Shatokhin M.N., Maltsev V.N., Mykolaenko T.V. Longidase as an immunocorrector in patients with benign prostatic hyperplasia in combination with chronic prostatitis after transurethral resection of the prostate gland. International Journal on Immunorehabilitation. 2010;12(2):180a. Russian (Мальцев В.Н., Шатохин М.Н., Мыколаенко Т.В. Лонгидаза как иммунокорректор у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы в сочетании с хроническим простатитом после трансуретральной резекции предстательной железы. International Journal on Immunorehabilitation. 2010;12(2):180a.)
29. Kotov S.V., Bolotov A.D., Belomytsev S.V., Surenkov D.N., Vorobyeva A.V. Multicenter randomized study of the effectiveness of bovgialuronidase azoximer (Longidase®) in men after transurethral resection of the prostate gland. Urologia. 2021;3:61–69. Russian (Котов С.В., Болотов А.Д., Беломытцев С.В., Суренков Д.Н., Воробьева А.В. Мультицентровое рандомизированное исследование эффективности бовгиалуронидазы азоксимера (Лонгидаза®) у мужчин после трансуретральной резекции предстательной железы. Урология. 2021;3:61–69).

Поступила 01.10.21

Принята в печать 16.11.21

Received 01.10.21

Accepted 16.11.21

Источник финансирования: Не указан
Financing source: Not specified

AN OBSERVATIONAL RANDOMIZED STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF THE DRUG LONGIDASE®, VAGINAL AND RECTAL SUPPOSITORIES 3000 IU IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH SYMPTOMS OF THE LOWER URINARY TRACT ON THE BACKGROUND OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

A.V. Kuzmenko¹, V.V. Kuzmenko¹, T.A. Gyaurgiev¹, Yu. Yu. Vinnik²

¹Voronezh State Medical University n.a. N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; ² FGBOU VO “Krasnoyarsk State Medical University” named after professor V.F. Voyno-Yasenetsky of the Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia

Introduction. Benign prostatic hyperplasia (BPH) is among the most significant urological diseases, and improving the effectiveness of treatment of patients with this disease is one of the main tasks in modern urology. The aim of the study is to evaluate the effectiveness of Longidase® in the treatment of men with benign prostatic hyperplasia.

Materials and methods. The study included 120 patients with lower urinary tract symptoms caused by BPH, who were randomly assigned to 2 groups of 60 people. In the main group (MG), Longidaza® 3000 ME therapy was performed in combination with tamsulosin. In the comparison group (CG), tamsulosin monotherapy was performed. The patients were examined during 5 visits for 162±3 days.

Results. During the treatment period, compliance was 100%, all patients followed the doctor's prescriptions, there were no cases of refusal of therapy. In addition, there were no cases of adverse events associated with taking the drug Longidaza. The examination initially revealed symptoms of the lower urinary tract in both groups against the background of prostatic hyperplasia, erectile dysfunction and a decrease in the quality of life. The therapy performed in both groups was effective, as evidenced by a decrease in the average score on the I-PSS scale, an increase in maximum urine flow rate, a decrease in volume of residual urine, which led to an improvement in the quality of life according to the QoL scale. Nevertheless, in the group of patients receiving Longidaza, after 50 days of therapy, there was a more pronounced positive dynamics of both the average score on the I-PSS and QoL scales, and the average maximum urine flow rate value according to the results of uroflowmetry. The differences between the groups according to these indicators were statistically significant ($p < 0.05$). After 50 days of follow-up in GS, the average prostate volume did not change significantly, whereas in MG it decreased, and the differences between the groups were statistically significant ($p = 0.001$). During subsequent visits, there was a tendency to decrease the size of the prostate in the MG, while in the CG there was a moderate increase in the volume of prostate according to ultrasound.

Conclusion. Thus, according to the results obtained in the course of this observational study, the drug Longidaza® 3000 ME can be effectively used in patients with BPH, prevent the progression of the disease, contribute to the persistent relief of LUTS and improve the quality of life of patients in this category.

Keywords: *BPH, prostate adenoma, Longidaza, lower urinary tract symptoms*

For citation: *Kuzmenko A.V., Kuzmenko V.V., Gyaurgiev T.A., Vinnik Yu.Yu. An observational randomized study of the efficacy and safety of the drug Longidase®, vaginal and rectal suppositories 3000 iu in the treatment*

of patients with symptoms of the lower urinary tract on the background of benign prostatic hyperplasia. Urologia. 2021;6:57–65

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/Urology.2021.6.57-65>

Информация об авторах:

Кузьменко А.В. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко», Воронеж, Россия; e-mail: kuzmenkoav09@yandex.ru

Кузьменко В.В. — д.м.н., профессор, профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко», Воронеж, Россия; e-mail: kuzmenkovv2003@mail.ru

Гяургиев Т.А. — к.м.н., доцент кафедры урологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко», Воронеж, Россия; e-mail: tima001100@mail.ru

Ю.Ю. Винник — д.м.н., проф. кафедры урологии, андрологии и сексологии ИПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, Москва, Россия; e-mail: vinnik33@mail.ru

Author information:

Kuzmenko A.V. — MD, professor, Head of Department of Urology of «Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko», Voronezh, Russia; e-mail: kuzmenkoav09@yandex.ru

Kuzmenko V.V. — MD, professor at the Department of Urology of «Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko», Voronezh, Russia; e-mail: kuzmenkovv2003@mail.ru

Gyaurgiev T.A. — Ph.D., associate professor at the Department of Urology of «Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko», Voronezh, Russia; e-mail: tima001100@mail.ru

Vinnik Yu.Yu. — Ph.D., MD, professor at the Department of Urology, Andrology and Sexology IPO of FGBOU VO «Krasnoyarsk State Medical University» named after professor V.F. Voyno-Yasenetsky of the Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia; e-mail: vinnik33@mail.ru



ЛОНГИДАЗА®
Бовгиалуронидаза азоксимер

Петровакс

ВОСПАЛЕНИЕ

**ОТЕК
ТКАНЕЙ**

ФИБРОЗ

- **ВЛИЯЕТ НА ВСЕ СТАДИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ В ПРОСТАТЕ¹**
- **РАЗРУШАЕТ БИОПЛЕНКИ, ОБРАЗОВАННЫЕ УРОПАТОГЕНАМИ (*Enterococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus spp.*)²**
- **СПОСОБСТВУЕТ УВЕЛИЧЕНИЮ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ И СНИЖЕНИЮ ЧИСЛА РЕЦИДИВОВ ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТАТИТА³**

**ТРОЙНОЕ
ДЕЙСТВИЕ
В ДЕЙСТВИИ¹**

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Лонгидаза.

2. Е.Ю. Тризна, Д.Р. Байдамшина, А.А. Виницкий, А.Р. Каюмов. Влияние *in vitro* изолированных и сочетанного с антибактериальными средствами применения бовгиалуронидазы азоксимер на целостность бактериальной биопленки и жизнеспособность микроорганизмов. Экспериментальная и клиническая фармакология 83 (2), 38-44.

3. Баткаев Э.А., Урлин М.В. Совершенствование комплексной терапии хронического бактериального простатита. Вестник постдипломного медицинского образования, №1, 2016.