

П.И. Раснер¹, А.С. Аль-Шукри², И.С. Шорманов³, О.Х. Тажетдинов⁴, А.В. Максимова²

МНОГОЦЕНТРОВОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ПАРАЛЛЕЛЬНОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ ОТКРЫТОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ БОВГИАЛУРОНИДАЗЫ АЗОКСИМЕРА ПРИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С СИМПТОМАМИ НИЖНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ НА ФОНЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; ³ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль; ⁴ООО «Краснодарский медико-биологический центр», Краснодар, Россия

Автор для связи: А.С. Аль-Шукри – д.м.н., профессор, руководитель урологического отделения № 1 (общей и неотложной урологии) ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: ad330@mail.ru

Введение. Симптомы нижних мочевыводящих путей (СНМП) встречаются у 90% мужчин среднего, пожилого и старческого возраста и, как правило, ассоциированы с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). Распространенность ДГПЖ, ее негативное влияние на все сферы жизни мужчины, мотивирует современных ученых на поиск оптимальных и безопасных стратегий лечения.

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность применения бовгиалуронидазы азоксимера (препарата Лонгидаза®, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и суппозитории ректальные 3000 МЕ) в комбинации с альфа-адреноблокатором тамсулозином в терапии пациентов с симптомами нижних мочевыводящих путей на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Материалы и методы. В исследование были включены 229 пациентов с СНМП на фоне ДГПЖ, которые были случайным образом разделены на опытную группу (n=118) и группу контроля (n=111). Пациенты опытной группы получали исследуемый препарат Лонгидаза® в двух лекарственных формах совместно с терапией альфа-1-адреноблокатором (тамсулозин), тогда как в группе контроля лечение проводилось в режиме монотерапии альфа-1-адреноблокатором (тамсулозин). Научное наблюдение осуществлялось в амбулаторных условиях и включало в себя пять контрольных точек. Продолжительность наблюдения за пациентами в рамках всех этапов исследования составляла не более 138 дней.

Результаты. Пациенты опытной и контрольной групп были сравнимы между собой по исходным характеристикам и имели анамнез СНМП на фоне ДГПЖ в течение $1,51 \pm 1,04$ и $1,46 \pm 0,85$ года в опытной и контрольной группах соответственно. В ходе работы было установлено, что в опытной группе по сравнению с группой контроля наблюдалось достоверно более выраженное снижение уровня симптомов по международному индексу симптомов при заболеваниях простаты (The International Prostate Symptom Score, IPSS) на 60-й (± 1) и на 130-й (± 3) день от начала терапии по сравнению с исходным уровнем ($p=0,031$ и $0,004$ соответственно). Общий объем предстательной железы умеренно снижился от визита к визиту у всех пациентов. По результатам ковариационного анализа достоверно более выраженное снижение общего балла NIH-CPSI также наблюдалось именно в группе комбинированной терапии. В основной группе исследуемых качество жизни мужчин увеличилось на 85,71%, тогда как в группе контроля положительная динамика составила 71,43%. В ходе лабораторной диагностики было установлено, что уровень общего ПСА практически не изменялся у пациентов обеих исследуемых групп. Было зарегистрировано пять нежелательных явлений (НЯ) в опытной группе и 14 – в контрольной группе, при этом ни одно НЯ не препятствовало продолжению участия пациента в исследовании.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о большей эффективности, а также безопасности комбинированной терапии препаратом Лонгидаза® и альфа-1-адреноблокатором (тамсулозин) у пациентов СНМП на фоне ДГПЖ по сравнению с монотерапией альфа-1-адреноблокатором (тамсулозин).

Ключевые слова: симптомы нижних мочевыводящих путей, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, комбинированная терапия

Для цитирования: Раснер П.И., Аль-Шукри А.С., Шорманов И.С., Тажетдинов О.Х., Максимова А.В. Многоцентровое рандомизированное параллельное контролируемое проспективное открытое исследование эффективности и безопасности бовгиалуронидазы азоксимера при комбинированной терапии пациентов с симптомами нижних мочевыводящих путей на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Урология. 2024;6:00-00.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2024.6.00-00>

Введение. Расстройства мочеиспускания представляют собой широко распространенную проблему среди пациентов урологического профиля, которая оказывает негативное влияние не только на конкретного пациента, но и влечет за собой неблагоприятные социально-экономические последствия для всего общества [1]. Ирритативная, обструктивная и постмикционная симптоматика, традиционно обозначаемая термином «симптомы нижних мочевыводящих путей» (СНМП), доставляет значительный дискомфорт мужчине в течение всего дня, а также исключает физиологичное течение фаз сна из-за частых ночных подъемов, связанных с позывами к мочеиспусканию [2].

Данные современной литературы свидетельствуют о том, что 90% мужчин в возрасте от 45 до 80 лет страдают СНМП той или иной степени выраженности, при этом распространенность умеренных/тяжелых симптомов составляет около 20% на пятом, 30% на шестом и 40% на восьмом десятилетиях жизни [3].

Мужчина с дизурией испытывает не только психологические трудности из-за постоянного чувства дискомфорта и тревоги, но и подвержен развитию сердечно-сосудистых заболеваний, а также склонен к падениям во время ночных походов в туалет, что может привести к переломам костей, субарахноидальным кровоизлияниям, тромбоэмболии, что в свою очередь имеет высокий риск летального исхода [4, 5]. Данные метаанализа 11 исследований показали, что два и более эпизода ноктурии были ассоциированы с повышением риска смертности на 27%, тогда как три и более ночных пробуждения увеличивали риск смертности на 72% [6].

Несмотря на разнообразие нозологических форм, приводящих к СНМП, чаще всего нарушения мочеиспускания связаны с простатической обструкцией ввиду доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ). При гистологическом исследовании диагноз ДГПЖ подразумевает стромальную и эпителиальную гиперплазию [7]. На протяжении многих лет было принято считать, что основной причиной разрастания ткани предстательной железы является дисбаланс эстрогенов и андрогенов в организме мужчины, прогрессирующий с возрастом. Дальнейшее изучение этиологии гиперплазии простаты привели к открытию и других причин. Многочисленными работами в области патофизиологии гиперплазии простаты было установлено, что значительный вклад в прогрессирование заболевания вносит воспалительный процесс [8]. При ДГПЖ в ткани отмечается выраженная инфильтрация Т-лимфоцитами, которые синтезируют факторы роста фибробластов, эпидермальный фактор роста, VEGF-активный эпителиальный митоген. Синтезируемый простатическим эпителием и клетками воспаления интерлейкин-8 индуцирует образование фактора роста фибробластов II в строме. Таким образом, вышеперечисленные обстоятельства способны стимулировать пролиферативные процессы в строме и эпителии предстательной железы, приводя к ее гиперплазии [9–11]. На сегодняшний день также доказана роль андрогенного дефицита и метаболического синдрома в развитии ДГПЖ за счет следующих механизмов: системная симпатическая гиперактивность, активация системы простатических 5 α -редуктаз, простатическая эндотелиальная и миоэпителиальная дисфункция, регионарная вазоконстрикция, гипоксия, ишемия, развитие тазовой простатической автономной нейропатии, системное хроническое низкоинтенсивное воспаление [12]. Стоит обратить внимание на то, что у пациентов с хроническим воспалением выявляются фибропластические изменения простатической ткани с особо значимыми изменениями в строме и

мышечных волокнах в виде тотального фиброза и атрофии миофибрилл [13].

Более 20 лет назад E. Vecovich и соавт. установили зависимость между результатами урофлоуметрии у мужчин с фиброзом предстательной железы и выраженностью СНМП у пациентов с ДГПЖ [14]. Фиброз простаты может увеличивать сопротивление уретры. Рядом работ доказано, что периуретральный фиброз ассоциирован со снижением количества эластина в тканях и приводит к ее ригидности, приводя к нарушению мочеиспускания [15].

В одной из последних научных работ Liang Yang, результаты которой были опубликованы в 2024 г., сообщается об открытии белка S100A4, который локализован в основном в строме простаты человека и в эпителии предстательной железы крысы. Установлено, что экспрессия гена и белка S100A4 была повышена в гиперпластической простате. S100A4 может модулировать пролиферацию и апоптоз клеток, а также регулировать процесс откладывания коллагена и образования фиброза [16]. Исследования на животных и человеке подтверждают гипотезу о том, что развитие фиброза может быть обратимым процессом. Это объясняет эффективность средств с гидролитической активностью в медицинской практике [17].

Основной фокус в терапии пациентов с ДГПЖ – улучшение мочеиспускания. За последние годы количество операций, выполняемых при ДГПЖ, существенно снизилось, около 70% пациентов наблюдаются амбулаторно и получают консервативную терапию. Такие изменения связаны с появлением новых эффективных лекарственных средств благодаря колоссальному прогрессу в области фармакологии, а также и с большим накопленным мировым опытом применения медикаментозной терапии СНМП в различных вариациях. [18]. На сегодняшний день перед врачами-урологами стоит задача по подбору оптимальных схем лечения пациентов с ДГПЖ, которые основаны не только на снижении тяжести СНМП, но и на оказании влияния на звенья патогенеза, предотвращая прогрессирование заболевания. При этом противовоспалительные и антифиброзные стратегии должны рассматриваться наряду с прочими традиционно обсуждаемыми схемами лечения пациентов с СНМП, действующих на основные звенья патогенеза.

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность комбинированной терапии бовгиалуронидазы азоксимера (препаратом Лонгидаза®, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и суппозитории ректальные 3000 МЕ) в сочетании с альфа-адреноблокатором тамсулозином у пациентов с симптомами нижних мочевыводящих путей на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Материалы и методы. Данное исследование проводилось в форме многоцентрового открытого сравнительного контролируемого рандомизированного исследования среди амбулаторных пациентов мужского пола в возрасте 40 лет и старше с выраженностью симптомов нижних мочевыводящих путей по международному индексу симптомов при заболеваниях предстательной железы IPSS (International Prostate Symptom Score) ≥ 8 баллов на фоне ДГПЖ. Работа осуществлялась на базе трех исследовательских центров (Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, «Клиника современной медицины доктора Богородской», г. Ярославль, «Краснодарский медико-биологический центр»). В общей сложности было включено 229 человек.

Исследование осуществлялось в амбулаторных условиях и включало в себя пять плановых визитов, предусматрива-

ющих последовательное прохождение пациентами периода скрининга (дни -1...-14) и периода терапии (день 1 – день 123±1). Рандомизация пациентов на опытную ($n=118$) и контрольную группу ($n=111$) осуществлялась на визите 1.

Пациенты опытной группы получали исследуемый препарат Лонгидаза® в двух лекарственных формах в течение следующих последовательных этапов: этап инъекционной терапии по 3000 МЕ один раз в пять дней общим курсом пять инъекций (день 1 – день 26±1), этап терапии суппозиториями по одному суппозиторию один раз в три дня, всего 10 введений (день 26±1 – день 53±1), этап поддерживающей терапии суппозиториями по одному суппозиторию один раз в семь дней, всего 10 введений (день 53±1 – день 123±1). Продолжительность наблюдения за пациентами в рамках всех этапов исследования составляла не более 138 дней.

Все пациенты (как опытной, так и контрольной группы) принимали тамсулозин внутрь по одной капсуле (0,4 мг) в сутки. Тамсулозин выдавали пациентам на визите 1, его прием пациентами начинался с утра дня 2.

Оценку состояния пациентов проводили на каждом визите путем анализа жалоб, проведения физикального обследования, измерения жизненно важных показателей, оценки данных опросников IPSS и NIH-CPSI, а также по данным урофлоуметрии, трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) предстательной железы, определения количества остаточной мочи по данным УЗИ и определения уровня простатспецифического антигена (ПСА) в сыворотке крови пациентов.

На протяжении всего исследования пациенты вели дневник, где регистрировали свои жалобы, прием фоновой терапии (тамсулозин), прием исследуемого препарата, сопутствующую терапию.

В исследовании участвовали пациенты, соответствовавшие следующим критериям включения:

- подписанная форма письменного информированного согласия на участие в исследовании;
- мужчины в возрасте 40 лет и старше;
- наличие симптомов нижних мочевыводящих путей на фоне ДГПЖ не менее, чем за шесть месяцев до визита скрининга;
- выраженность симптомов по международной системе оценки симптомов предстательной железы (IPSS) ≥ 8 баллов на визите скрининга;
- отрицательный результат анализа мазка из уретры методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), проведенного не ранее, чем за один месяц до включения в исследование, с целью выявления *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*;
- отрицательный результат иммуноферментного анализа (ИФА) крови, проведенного не ранее, чем за один месяц до включения в исследование, на сифилис;
- максимальная скорость потока мочи (Q_{max}) по результатам урофлоуметрии на скрининге от 5 мл/сек и выше; объем остаточной мочи на скрининге до 150 мл;
- согласие соблюдать указанные в протоколе эффективные методы контрацепции в течение всего исследования.

В исследовании не подлежали включению пациенты, соответствовавшие следующим критериям исключения:

- повышенная чувствительность к исследуемому препарату, препарату фоновой терапии или их компонентам в анамнезе либо их непереносимость;
- пациенты, которым необходим или которые не желают прекращать прием препаратов, запрещенных до исследования или во время исследования;

- наличие противопоказаний к исследуемой терапии на момент скрининга: острые инфекционные заболевания, легочное кровотечение и кровохарканье, свежее кровоизлияние в стекловидное тело;
- гематурия, гематологические заболевания, онкологические заболевания, хроническая сердечная недостаточность III–IV класса по системе Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, гипогонадизм в анамнезе;
- симптомы инфекции мочевыводящих путей на момент скрининга и/или в течение четырех недель до визита скрининга;
- необходимость в плановом оперативном лечении ДГПЖ и/или любого другого сопутствующего заболевания в течение пяти месяцев от визита скрининга;
- простатэктомия, трансуретральная резекция и/или другие оперативные вмешательства на предстательной железе, операции на мочевом пузыре или органах малого таза в анамнезе;
- нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей, врожденные аномалии развития мочеполовой системы, склероз шейки мочевого пузыря, дивертикулы мочевого пузыря, мочекаменная болезнь, рак мочевого пузыря или другие заболевания мочевого пузыря в анамнезе;
- стриктура уретры в анамнезе;
- спинальная травма в анамнезе;
- уровень простатспецифического антигена (ПСА) >4 нг/мл на визите скрининга или по данным лабораторного обследования, проведенного не более чем за четыре недели до включения в исследование;
- эпизод острой задержки мочи в анамнезе;
- применение любых антибактериальных препаратов (за исключением препаратов местного действия) в течение двух месяцев до визита скрининга;
- прием любых лекарственных препаратов для терапии СНМП/ДГПЖ до исследования, включая растительные препараты, содержащие экстракты *Serenoa repens* и *Pygeum africanum*;
- ортостатическая гипотензия в анамнезе;
- пациенты со значимым нарушением функции печени на визите скрининга: общий билирубин >2 ВГН, альбумин <35 г/л, протромбиновое время >3 ВГН;
- пациенты со значимым нарушением функции почек на визите скрининга (креатинин крови >2 ВГН) и/или пациенты на диализе, и/или пациенты с трансплантацией почки в анамнезе;
- у пациента запланирована операция по поводу катаракты или глаукомы в течение пяти месяцев после скрининга;
- наличие заболеваний, передаваемых половым путем, на момент скрининга;
- пациенты с положительными результатами анализа крови на ВИЧ и/или гепатит В, и/или гепатит С, проведенными не ранее, чем за один месяц до визита скрининга, либо на скрининге;
- декомпенсированный сахарный диабет (глюкоза крови и/или HbA_{1c} >3 степени, согласно используемому классификатору СТСАЕ 4.03);
- тяжелые заболевания центральной нервной системы (ЦНС), в том числе судороги в анамнезе или состояния, которые могут привести к их развитию; инсульт или транзиторное ишемическое нарушение мозгового кровообращения в течение 12 месяцев до скрининга; черепно-мозговые травмы или случаи потери сознания в течение 12 месяцев до скрининга; опухоль головного мозга;

- пациенты с психическими расстройствами, такими как психоз, маниакально-депрессивные расстройства, хроническая депрессия;
- острая или хроническая язва желудка и/или двенадцатиперстной кишки на момент скрининга;
- анамнестические сведения об алкоголизме, наркомании, злоупотреблении лекарственными препаратами.

Критерии исключения:

- отзыв информированного согласия;
- по мнению исследователя, дальнейшее участие в исследовании противоречит интересам субъекта исследования;
- ошибочное включение пациента в исследование;
- субъект не может соблюдать требования протокола;
- грубые нарушения протокола пациентом, способные, по мнению исследователя, повлиять на результаты исследования (в том числе пропуск четырех и более введений препарата Лонгидаза за период терапии или пропуск двух и более введений препарата Лонгидаза подряд; пропуск более 17 приемов тамсулозина за период исследования либо пяти и более приемов тамсулозина подряд);
- прекращение исследуемой терапии либо фоновой терапии в связи с нежелательным явлением;
- заболевания или состояния, которые, по мнению исследователя, могут повлиять на результат исследования либо могут отрицательно сказаться на безопасности субъекта при продолжении его участия в исследовании;
- субъект исследования получает/нуждается в дополнительном лечении или процедурах, которые запрещены в исследовании либо могут повлиять на результат исследования или безопасность субъекта.

В ходе статистической обработки проводилась первичная очистка базы данных от пропущенных значений, ошибок ввода и выбросов. Проводилась оценка корректности зане-

сения в ИРК счетных показателей. Проводился анализ на соответствие лабораторных показателей норме выбранного клинического центра и анализ совпадения полученной оценки с оценкой, выставленной врачом-исследователем в ИРК. Проверка на нормальность планировалась к проведению с использованием критериев Шапиро-Уилка или Колмогорова-Смирнова.

В исследовании были представлены следующие гипотезы: а) нулевая гипотеза H_0 , которая предполагает отсутствие статистически значимых различий по первичному критерию оценки эффективности между опытной и контрольной группами; б) альтернативная гипотеза H_1 исследования предполагает достоверное превосходство опытной группы над контрольной по первичному критерию оценки эффективности. Проверка статистических гипотез по результатам настоящего исследования планировалась к проведению при априорном уровне значимости (ошибке первого рода), равном 0,05.

Расчет размера выборки проводился на основе первичных переменных эффективности – «среднее изменение выраженности симптомов по международному индексу симптомов при заболеваниях простаты (The International Prostate Symptom Score, IPSS) на 60-й (± 1) и/или на 130-й (± 3) день от начала терапии относительно исходного уровня» и проверки статистической гипотезы о превосходстве (statistical superiority) эффективности исследуемого препарата в группе комбинированной терапии над группой фоновой терапии хотя бы в одной из этих временных точек. Расчет проводился с использованием программных пакетов SPSS версия 26.0 и PASS 2021, NCSS LLC.

Результаты. Средний возраст исследуемых мужчин составил $56,1 \pm 0,3$ года. Средние значения индекса массы тела (ИМТ) для всех испытуемых составили 28,17. Все мужчины являлись представителями европеоидной расы. В ходе

Таблица 1

Исходные антропометрические данные и данные физикального осмотра пациентов в опытной и контрольной группе

		Опытная группа <i>n</i> =118		Контрольная группа <i>n</i> =111		
		Среднее \pm СО		Среднее \pm СО		
Возраст, полных лет		56,1 \pm 8,6		56,4 \pm 8,4		
ИМТ, кг/м ²		28,6 \pm 3,5		27,7 \pm 3,1		
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Размеры предстательной железы (см ³)	увеличена значительно (>80 см ³)	5	4,2	1	0,9	
	увеличена незначительно (30–40 см ³)	29	24,6	38	34,2	
	умеренное увеличение (41–80 см ³)	84	71,2	72	64,9	
		Всего	118	100,0	111	100,0
Наличие боли	missing	1	0,8	0	0,0	
	безболезненная	104	88,1	98	88,3	
	боль при осмотре	13	11,0	13	11,7	
		Всего	118	100,0	111	100,0
Консистенция предстательной железы	неоднородная	17	14,4	23	20,7	
	однородная	101	85,6	88	79,3	
	Всего	118	100,0	111	100,0	
Симметричность	не симметричная	18	15,3	21	18,9	
	симметричная	100	84,7	90	81,1	
	Всего	118	100,0	111	100,0	
Срединная бороздка	выражена	21	17,8	18	16,2	
	сглажена	97	82,2	93	83,8	
	Всего	118	100,0	111	100,0	
Подвижность стенки прямой кишки над предстательной железой	неподвижна	13	11,0	7	6,3	
	подвижна	105	89,0	104	93,7	
	Всего	118	100,0	111	100,0	



ЛОНГИДАЗА®
Бовгиалуронидаза азоксимер

СВОБОДА ОТ ФИБРОЗА

Лонгидаза® в составе комплексной терапии способствует:

- ◆ снижению выраженности спаечного процесса в очагах хронического воспаления¹
- ◆ уменьшению выраженности симптомов хронического простатита²
- ◆ профилактике рецидивов хронического простатита²
- ◆ повышению биодоступности антибиотиков за счет разрушения биопленок³
- ◆ уменьшению выраженности симптомов при ДГПЖ⁴



Petrovax

ООО «НПО Петровакс Фарм»

142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, Сосновая ул., д. 1. Тел./факс: +7 (495) 730-75-45/60, email: info@petrovax.ru, www.petrovax.ru

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Лонгидаза® ЛСР-002940/07 от 11.08.2022.

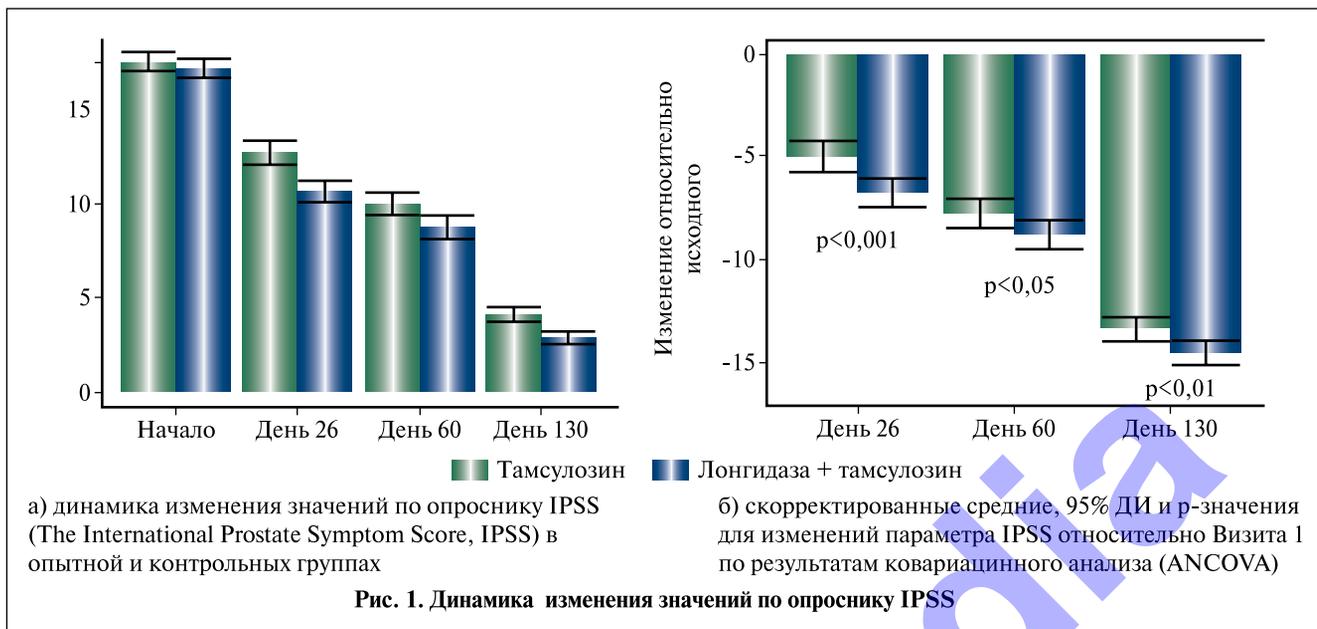
² Кульчавеня Е.В. и др. Новые возможности применения гиалуронидазы при хроническом простатите // Журнал Урология. 2020; № 2.

³ Тризна Е.Ю., Байдамшина Д.Р., Виноцкий А.А., Каюмов А.Р. Влияние in vitro изолированного и сочетанного с антибактериальными средствами применения бовгиалуронидазы азоксимер на целостность бактериальной биопленки и жизнеспособность микроорганизмов // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2020; 83 (2): 38–44. Trizna E., Baidamshina D. et al. Pharmaceutics. 2021; 13 (11): 1740.

⁴ Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяргиев Т.А., Винник Ю.Ю. Наблюдательное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Лонгидаза® при терапии больных с симптомами нижних мочевыводящих путей на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы // Урология. 2021; 6: 57–65.

На правах рекламы PVX/LG-URO/300124R ЛРС -002940/07 от 11.08.2022

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



первого визита был проведен физикальный осмотр, данные которого представлены в *табл. 1*.

Важно отметить, что пациенты опытной и контрольной групп были сравнимы между собой по исходным характеристикам и отмечали длительность периода с СНМП на фоне ДГПЖ в течение $1,51 \pm 1,04$ и $1,46 \pm 0,85$ года в опытной и контрольной группах соответственно.

Комплаентность по исследуемому препарату на первом этапе терапии (инъекции) приведена в *табл. 2*, из значений которой видно, что приверженность к терапии у двух пациентов была признана неудовлетворительной (менее 80% по условиям протокола). COMPLAINTNESS пациентов опытной группы по исследуемому препарату на втором и третьем этапах терапии (суппозитории ректально), а также всех пациентов в обеих группах по препарату фоновой терапии была принята за 100%.

В опытной группе по сравнению с группой контроля наблюдалось достоверно более выраженное снижение уровня симптомов по международному индексу симптомов при заболеваниях простаты (The International Prostate Symptom Score, IPSS) на 60-й (± 1) и на 130-й (± 3) день от начала терапии по сравнению с исходным уровнем ($p=0,031$ и $0,004$ соответственно) (*рис. 1а*). Так на визите 3 у пациентов с исходными баллами IPSS в диапазоне от 8 до 19 ($n=134$) в опытной группе ($n=68$) наблюдалось снижение уровня IPSS с $15,3$ до $7,23$ балла, тогда как в группе контроля ($n=66$) – с $14,5$ до $6,04$ балла. У пациентов с исходно более высоким уровнем баллов по шкале IPSS, варьирующимся в диапазоне от 20 до 25 ($n=95$), на визите 3 наблюдалась следующая динамика: в опытной группе ($n=45$) – снижение баллов

с 24 до 13,9, тогда как в группе контроля ($n=50$), показатель изменился с $23,3$ до $12,5$. На визите 4 у пациентов с исходно более низкими баллами по опроснику произошли следующие изменения: в опытной группе мужчины оценивали выраженность дизурических явлений в среднем на $4,02$ балла по шкале IPSS, а в группе контроля среднее значение составило $2,26$. Положительная динамика также наблюдалась и у пациентов с более выраженными симптомами: в опытной группе среднее значение баллов составило $4,27$, тогда как в группе контроля – $3,72$ балла (*рис. 1б*).

Как представлено на *рис. 2*, отмечается положительная динамика по опроснику IPSS (раздел QoL/«Качество жизни вследствие расстройств мочеиспускания») в общей популяции исследуемых мужчин, а также в отдельных подгруппах, сформированных по исходному уровню данных IPSS, Qmax и остаточного объема мочи (*рис. 2, а–ж*). Из диаграмм можно отметить более выраженную положительную динамику при лечении исследуемым препаратом в сочетании с терапией тамсулозином по сравнению с контрольной группой на всех визитах оценки: $p<0,05$ – для визита 2; $p<0,001$ – для визитов 3 и 4.

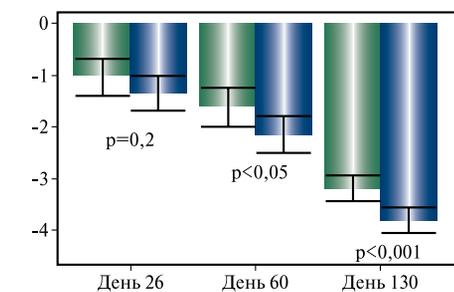
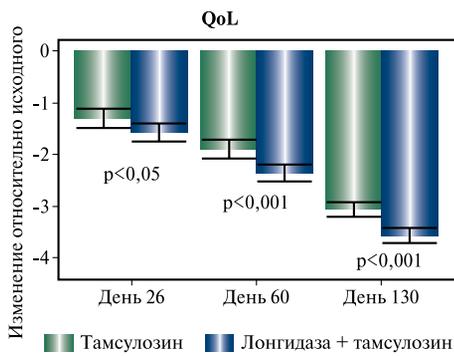
При оценке качества жизни мужчин мы получили следующие результаты. В основной группе исследуемых среднее значение QoI составило $4,3$ балла до начала терапии и $0,6$ балла к последнему визиту, т.е. качество жизни мужчин увеличилось на $85,71\%$. В группе пациентов, получающих монотерапию альфа-1-адреноблокатором, исходный уровень баллов по опроснику QoI составил $4,2$ балла, а к моменту визита 4 – $1,2$ балла, что составляет $71,43\%$.

Таким образом, полученные данные демонстрируют накопительный характер терапевтического эффекта и уве-

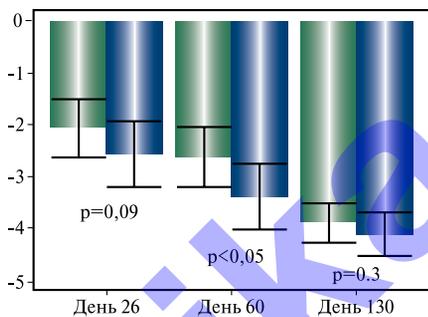
Таблица 2
Комплаентность пациентов по исследуемому препарату Лонгидаза® в лекарственной форме лиофилизат для приготовления раствора для инъекций на первом этапе терапии

Количество пропущенных инъекций	Комплаентность, %	N	%
0/5	100	114	96,6
1/5	80	2	1,7
3/5	60	2	1,7

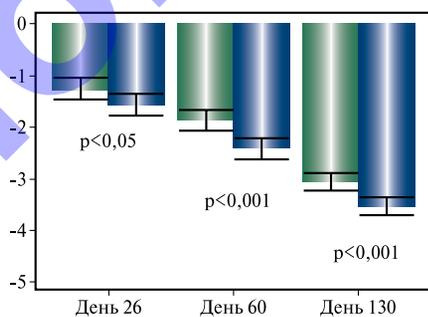
N – число измерений, % – доля от общего количества пациентов.



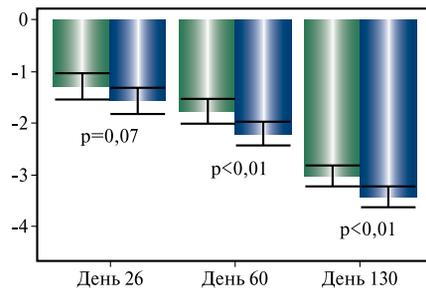
б) данные по оценке качества жизни по опроснику IPSS (раздел QoL/«Качество жизни вследствие расстройств мочеиспускания») в опытной и контрольной подгруппах, сформированных по исходному уровню данных IPSS, (20–35 баллов)



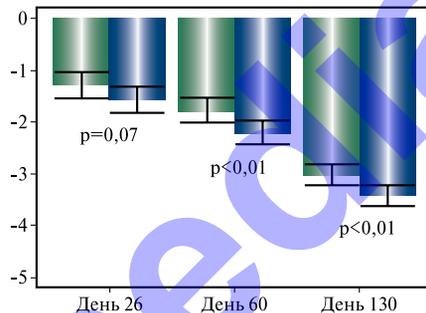
г) данные по оценке качества жизни по опроснику IPSS (раздел QoL/«Качество жизни вследствие расстройств мочеиспускания») в опытной и контрольной подгруппах, сформированных по исходному уровню данных остаточного объема мочи (Vom) >50мл



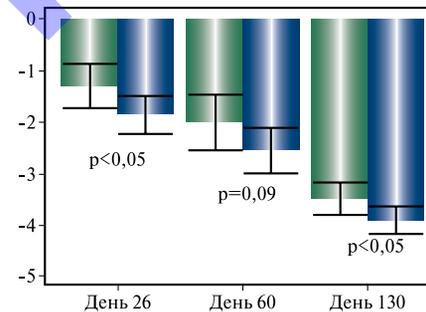
е) данные по оценке качества жизни по опроснику IPSS (раздел QoL/«Качество жизни вследствие расстройств мочеиспускания») в опытной и контрольной подгруппах, сформированных по исходному уровню данных максимальной скорости мочеиспускания 10–15 мл/с



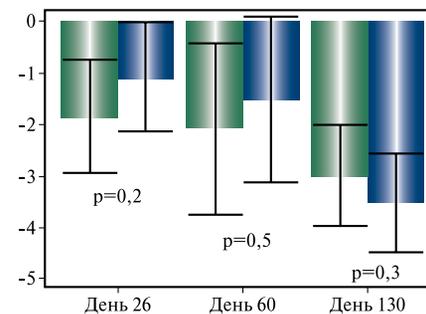
а) данные по оценке качества жизни по опроснику IPSS (раздел QoL/«Качество жизни вследствие расстройств мочеиспускания») в опытной и контрольной подгруппах, сформированных по исходному уровню данных IPSS, (8–19 баллов)



в) данные по оценке качества жизни по опроснику IPSS (раздел QoL/«Качество жизни вследствие расстройств мочеиспускания») в опытной и контрольной подгруппах, сформированных по исходному уровню данных остаточного объема мочи (Vom) <=50мл

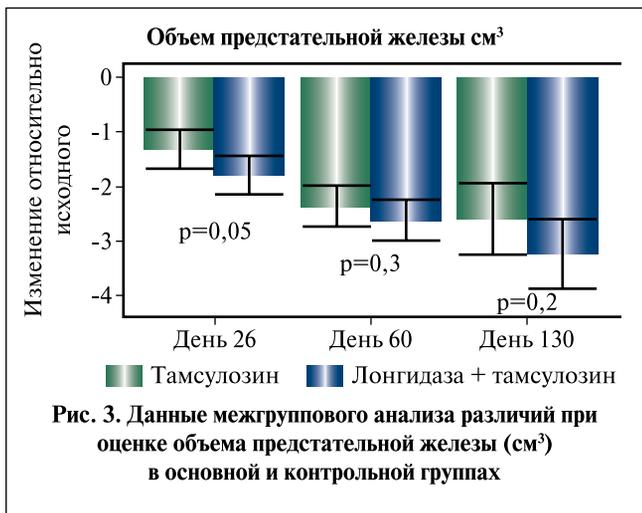


д) данные по оценке качества жизни по опроснику IPSS (раздел QoL/«Качество жизни вследствие расстройств мочеиспускания») в опытной и контрольной подгруппах, сформированных по исходному уровню данных максимальной скорости мочеиспускания (Qmax) <10 мл/с



ж) данные по оценке качества жизни по опроснику IPSS (раздел QoL/«Качество жизни вследствие расстройств мочеиспускания») в опытной и контрольной подгруппах, сформированных по исходному уровню данных максимальной скорости мочеиспускания ж) > 15 мл/с

Рис. 2. Оценка качества жизни по опроснику IPSS (раздел QoL/«Качество жизни вследствие расстройств мочеиспускания»)



личение качества жизни пациентов с СНМП в результате комплексной терапии. Значение Qmax увеличивалось от визита к визиту у всех пациентов. Так, на момент начала исследования в группе пациентов, получающих комбинированное лечение, среднее значение Qmax составило 11,6 мл/с, а на момент последнего визита – 13,2 мл/с. Максимальная скорость потока мочи увеличилась на 12,12% к моменту окончания терапии. В группе контроля изначальное среднее значение Qmax составило 11,9 мл/с, а после завершения лечения – 14,7 мл/с. Положительная динамика составила 19,05%. Достоверно более выраженное улучшение при терапии исследуемым препаратом в сочетании с терапией тамсулозином по сравнению с контрольной группой было показано только на визите 2 в подгруппе пациентов с исходно высоким (20–35) баллом IPSS. Так, в основной группе Qmax к визиту 2 увеличился на 5,69%, а в группе контроля – на 4,03% ($p < 0,05$). Значения стандартизованного размера эффектоа Коэна d для данных максимальной скорости потока мочи Qmax по данным урофлоуметрического обследования в общей популяции составили 0,062 к визиту 2, -0,061 к визиту 3 и -0,22 к визиту 4, что свидетельствует о несущественных различиях в эффективности сравниваемых методов лечения в отношении этого показателя.

В ходе выполненной работы также была проведена оценка объема предстательной железы. Положительная динамика данного показателя составила 1–2%, что может указывать на погрешности в измерении объема простаты при проведении ультразвуковой диагностики и не имеет клинического значения. Однако положительная динамика вселяет надежду на то, что тенденция к уменьшению объема железы будет более выраженной при увеличении длительности курса лечения, в связи с чем требуются дальнейшие исследования (рис. 3).

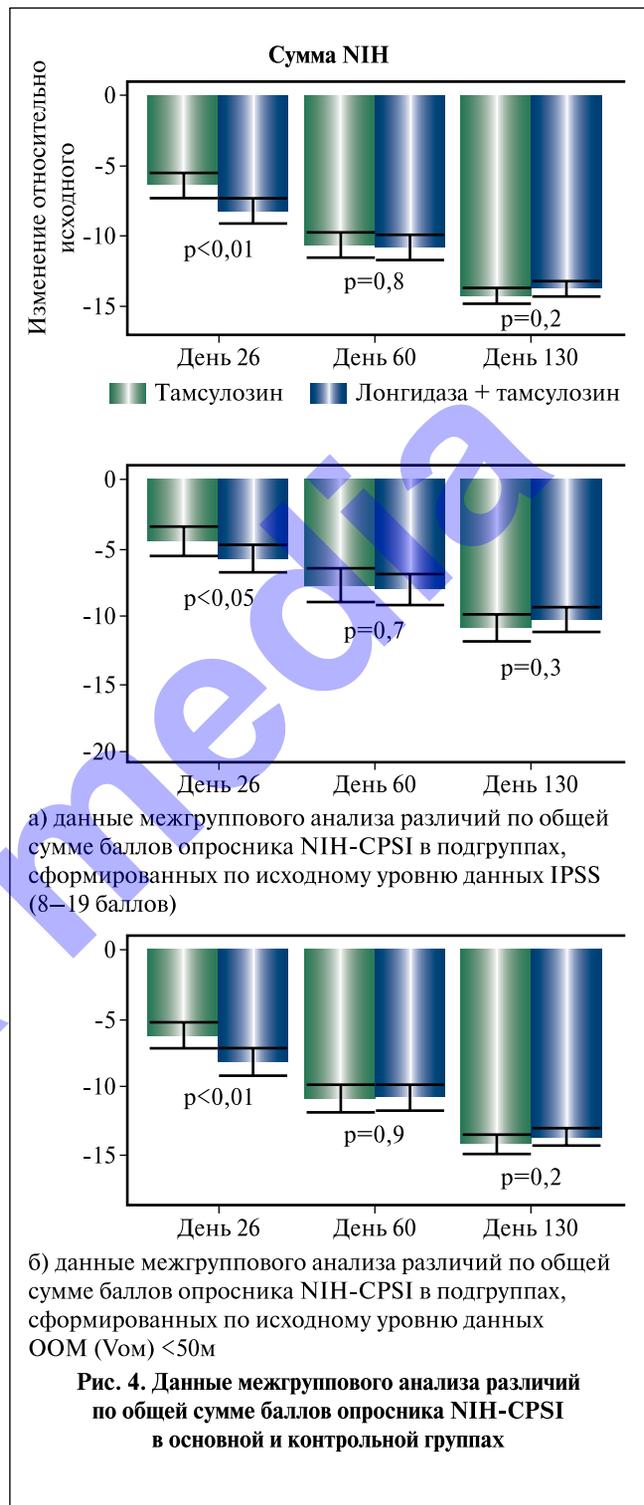


Таблица 3
Величина p при оценке межгрупповых различий (опытная группа по сравнению с контрольной) снижения баллов оценки симптомов ДГПЖ по опроснику NIH-CPSI по доменам

Визит	Домен «боль»	Домен «симптомы, связанные с мочеиспусканием»	Домен «влияние на качество жизни»	Домен «боль и мочеиспускание»
2	0,066	0,002*	0,024*	0,008*
3	0,241	0,245	0,139	0,705
4	0,385	0,101	0,738	0,143

* различия между опытной и контрольной группами статистически достоверны ($p < 0,05$).

Значения стандартизованного размера эффектов Коэна d при оценке динамики объема предстательной железы по данным ТРУЗИ в целом составили 0,26 к визиту 2; 0,125 к визиту 3; 0,18 к визиту 4 (рис. 3).

Объем остаточной мочи (ОМ) уменьшался от визита к визиту у всех пациентов. Так, в начале исследования среднее значение ОМ в основной группе составило 35,5 мл, а в группе контроля – 37,5 мл. К визиту 4 ОМ в основной группе составил 19,9 мл, тогда как в группе монотерапии – 22,1 мл. Статистической разницы в эффективности сравниваемых групп выявлено не было как в целом по популяции, так и при ее разделении по подгруппам.

По результатам ковариационного анализа достоверно более выраженное снижение общего балла NIH-CPSI при терапии исследуемым препаратом в сочетании с терапией тамсулозином по сравнению с контрольной группой было показано на визите 2 в целом по популяции, а также в подгруппе пациентов с исходно умеренным (8–19) баллом IPSS и в подгруппе пациентов с исходно низким (50 мл и менее) значением VOM – соответствующие значения p составили $<0,01$; $<0,05$ (рис. 4; а,б).

Значения стандартизованного размера эффектов Коэна d для данных по оценке общего балла NIH-CPSI в FAS-популяции в целом составили 0,36 к визиту 2; 0,036 к визиту 3 и -0,16 к визиту 4.

По результатам анализа преимущество опытной группы над контрольной по выраженности влияния на оценку по шкале NIH-CPSI достигнуто на визите 2 по доменам «симптомы, связанные с мочеиспусканием», «влияние на качество жизни», «боль и мочеиспускание» (табл. 3).

Одной из основных задач исследования являлась оценка безопасности препарата, которая проводилась на основании регистрации нежелательных явлений, анализа клинически значимых изменений лабораторных показателей (клинический и биохимический анализ крови, анализ мочи), анализа жизненно-важных показателей (артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС), температура тела) и физикального осмотра. Каждый пациент находился под наблюдением исследователя на предмет возникновения нежелательных явлений, которые требовалось классифицировать по степени тяжести и связи с исследуемым препаратом.

В общей сложности было зарегистрировано пять нежелательных явлений (НЯ) в опытной группе и 14 НЯ – в контрольной группе. К ним относились головокружение, тошнота, диарея. Ни одно НЯ не было интерпретировано как непредвиденная нежелательная лекарственная реакция либо медицинское событие, препятствующее продолжению участия пациента в исследовании. В настоящем исследовании не было зафиксировано ни одного летального исхода.

Единственным лабораторным показателем, оцениваемым в динамике, был уровень общего ПСА, который практически не изменялся у пациентов обеих исследуемых групп. К началу терапии среднее значение в основной группе составило 1,59 нг/мл, к визиту 4 – 1,43 нг/мл. В группе контроля среднее значение ПСА составило 1,46 нг/мл к визиту 0 и 1,48 нг/мл к визиту 4.

Обсуждение. На сегодняшний день в урологии, гинекологии, хирургии и многих других областях медицины успешно зарекомендовали себя лекарственные средства с гиалуронидазной активностью, которые в результате гидролиза (деполимеризации) способны привести к увеличению проницаемости тканей, улучшению их трофики, уменьшению отека и повышению эластичности рубцово-

измененных участков. Одним из таких препаратов является Лонгидаза®.

Специфическим субстратом тестикулярной гиалуронидазы, являющейся действующим веществом препарата Лонгидаза®, являются гликозаминогликаны (гиалуроновая кислота, хондроитин, хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат), составляющие основу матрикса соединительной ткани. В результате деполимеризации (разрыва связи между C1 ацетилглюкозамина и C4 глюкуроновой или индуроновой кислот) гликозаминогликаны изменяют свои основные свойства: снижается вязкость, уменьшается способность связывать воду, ионы металлов, временно увеличивается проницаемость тканевых барьеров, облегчается движение жидкости в межклеточном пространстве, увеличивается эластичность соединительной ткани, что проявляется в уменьшении отечности ткани, улучшении реологических свойств секрета предстательной железы, что способствует дренированию аденоидов.

В работе А.В. Кузьменко по оценке эффективности и безопасности препарата Лонгидаза у пациентов с СНМП на фоне ДГПЖ было установлено, что ректальные суппозитории могут эффективно препятствовать прогрессированию заболевания, способствовать стойкому купированию СНМП и повышению качества жизни пациентов [19].

С.В. Котов и соавт. опубликовали результаты мультицентрового рандомизированного исследования эффективности бовгиалуронидазы азоксимера (Лонгидаза®) у мужчин после трансуретральной резекции ПЖ, в которое были включены 202 пациента. Согласно полученным данным, применение Лонгидазы® приводит к уменьшению отека предстательной железы, а также коррелирует со снижением частоты повторной бактериурии, лейкоцитурии, приводя к снижению частоты инфекционных осложнений, тем самым исключая дополнительное назначение антибактериальных препаратов [20].

Последние изучения вопроса ДГПЖ привели исследователей к формированию выводов о том, что наличие воспалительного процесса в простате может нивелировать терапевтический эффект ингибиторов 5-альфа-редуктазы [21, 22]. Учитывая, что одним из ведущих факторов патогенеза ДГПЖ является воспаление, то снижение воспалительного процесса в железе можно рассматривать как мишень для профилактики и точку приложения комбинированной терапии патологии. Стоит обратить внимание на изучение противовоспалительных свойств препарата Лонгидаза® и целесообразности его назначения пациентам с хроническим вялотекущим воспалением в предстательной железе. Так, А.В. Зайцев и соавт. в работе по изучению применения ферментных препаратов у пациентов с хроническим простатитом пришли к выводу, что Лонгидаза® обладает противовоспалительной активностью на всех этапах гиперплазии ткани и формировании рубца. Комбинированное применение препарата способствует регрессии воспалительно-пролиферативных изменений в простате, снижает частоту рецидивов, а также профилактирует фиброзные изменения в железе [23]. В работе по изучению применения Лонгидазы® в комплексной терапии хронического простатита под руководством Л.А. Ходыревой доказано, что использование препарата на фоне стандартной терапии достоверно способствует исчезновению или уменьшению симптомов заболевания, регрессии воспалительных изменений в предстательной железе, а также предотвращает склеротические изменения в простате [24].

Результаты нашего исследования сопоставимы с работами коллег. Комбинированное лечение продемонстрировало увеличение вклада препарата Лонгидаза® в улучшение каче-

ства жизни пациентов (QoL), связанного с мочеиспусканием. Терапия препаратом Лонгидаза® и альфа-1-адреноблокаторами позволяет ускорить снижение выраженности симптомов по шкале NIH-CPSI, что продемонстрировано в статистической разнице результатов на ранних этапах (на 26-й день терапии) лечения. Включение препарата Лонгидаза® в комбинированную терапию способствует улучшению объективных показателей оцениваемых параметров (Vпж, OOM, Qmax) на ранних этапах терапии (на 26-й день терапии) при исходно тяжелой степени (20–35 баллов по шкале IPSS) выраженности СНМП. Важно отметить, что положительный эффект от комбинированного лечения сохраняется на протяжении 130 дней терапии, начиная с ранних этапов лечения, что обусловлено комплексным противовоспалительным и антифибротическим действиями препарата Лонгидаза®, а также увеличением биодоступности сопутствующей терапии.

Выводы. Таким образом, полиэтиологичность СНМП у пациентов с ДППЖ требует современного подхода в лечении, который будет направлен на все звенья патогенеза, включая фиброз тканей предстательной железы и детрузора. В ходе проведенной работы было доказано, что комбинация препарата Лонгидаза® в виде раствора для инъекций и ректальных суппозиториях 3000 МЕ в сочетании с препаратом тамсулозин продемонстрировала существенное преимущество по эффективности в отношении СНМП по сравнению с монотерапией альфа-1-адреноблокатором.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Al-Shukri A.S., Kostyukov S.V., Maksimova A.V.* The role of phytopreparations in the treatment of lower urinary tract symptoms against the background of benign enlargement of the prostate gland. Analysis of clinical cases. *Clinical analysis in general medicine.* 2021;5:39–44. Doi: 10.47407/kr2021.2.5.00070. Russian (Аль-Шукри А.С., Костюков С.В., Максимова А.В. Роль фитопрепаратов в лечении симптомов нижних мочевых путей на фоне доброкачественного увеличения предстательной железы. Разбор клинических случаев. Клинический разбор в общей медицине. 2021;5:39–44. Doi: 10.47407/kr2021.2.5.00070).
2. *Korneev I.A., Alekseeva T.A., Al-Shukri S.H., Pushkar D.Y.* Symptoms of the lower urinary tract in men of the North-Western region of the Russian Federation: an analysis of the results of a population study. *Urological reports.* 2016;6(1):5–9. Doi: 10.17816/uroved615-9. Russian (Корнеев И.А., Алексеева Т.А., Аль-Шукри С.Х., Пушкар Д.Ю. Симптомы нижних мочевых путей у мужчин Северо-Западного региона Российской Федерации: анализ результатов популяционного исследования. Урологические ведомости. 2016;6(1):5–9. Doi: 10.17816/uroved615-9).
3. *Turdiev A.T.* Prevalence of benign prostatic hyperplasia. *European science.* 2018;8 (40):37–40. Russian (Турдиев А.Т. Распространенность доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *European science.* 2018;8 (40):37–40).
4. *Chapple C.R.* Expert Opinion on Hours of Undisturbed Sleep (HUS): A new tool to evaluate the impact of nocturia on LUTS/BPH patients. *Eur Urol.* 2006;1(5):1–2. Doi: 10.1111/j.1464-410x.2006.06493.x
5. *Samaras N., Chevalley T., Samaras D., Gold G.* Older patients in the emergency department: A review. *Ann Emerg Med.* 2010;56(3):261–69. Doi: 10.1016/j.annemergmed.2010.04.015
6. *Blivise D.L., Howard L.E., Moreira D.M., Andriole G.L., Hopp M.L., Freedland S.J.* Nocturia and associated mortality: observational data from the REDUCE trial. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2019;22(1):77–83. doi:10.1038/s41391-018-0090-5
7. *Ng M., Leslie S.W., Baradhi K.M.* Benign Prostatic Hyperplasia. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; January 11, 2024.
8. *Rasin M.S.* Chronic inflammation and insulin resistance in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia (literature review). *Experimental and clinical urology.* 2016;1:52–57. Russian (Расин М.С. Хроническое воспаление и инсулинорезистентность в патогенезе доброкачественной гиперплазии предстательной железы (обзор литературы). *Экспериментальная и клиническая урология.* 2016;1:52–57).
9. *De Nunzio C., Kramer G., Marberger M., et al.* The controversial

relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: the role of inflammation. *Eur Urol.* 2011;60(1):106–117. doi:10.1016/j.eururo.2011.03.055

10. *Roberts G.* Therapy of benign prostatic hyperplasia: the focus is on inflammation. *RMJ.* 2017;27. Russian (Робертс Г. Терапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы: в фокусе – воспаление. *PMЖ.* 2017;27). 11. *Madersbacher S., Sampson N., Culig Z.* Pathophysiology of Benign Prostatic Hyperplasia and Benign Prostatic Enlargement: A Mini-Review. *Gerontology.* 2019.
12. *Langan R.C.* Benign Prostatic Hyperplasia. *Prim Care.* 2019;46(2):223–232. doi:10.1016/j.pop.2019.02.003
13. *Lin D., Luo C., Wei P., Zhang A., Zhang M., Wu X., Deng B., Li Z., Cui K., Chen Z.* YAP1 Recognizes Inflammatory and Mechanical Cues to Exacerbate Benign Prostatic Hyperplasia via Promoting Cell Survival and Fibrosis. *Adv Sci (Weinh).* 2024.
14. *Bercovich E., Barabino G., Pirozzi-Farina F., Deriu M.* A multivariate analysis of lower urinary tract ageing and urinary symptoms: the role of fibrosis. *Arch Ital Urol Androl.* 1999;71(5):287–292.
15. *Bauman T.M., Nicholson T.M., Abler L.L., et al.* Characterization of fibrillar collagens and extracellular matrix of glandular benign prostatic hyperplasia nodules. *PLoS One.* 2014;9(10):e109102. Published 2014 Oct 2. doi:10.1371/journal.pone.0109102
16. *Yang L., Liu J., Yin J., et al.* S100A4 modulates cell proliferation, apoptosis and fibrosis in the hyperplastic prostate. *Int J Biochem Cell Biol.* 2024;169:106551. doi:10.1016/j.biocel.2024.106551
17. *Wong L., Hutson P.R., Bushman W.* Prostatic inflammation induces fibrosis in a mouse model of chronic bacterial infection. *PLoS One.* 2014;9(6):e100770. Published 2014 Jun 20. doi:10.1371/journal.pone.0100770
18. *Раснер П.И., Пушкар Д.Ю.* Лечение симптомов нижних мочевых путей у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы: современные международные стандарты. *PMЖ.* 2021;
19. *Kuzmenko A.V. and others.* An observational randomized trial 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. Russian (Кузьменко А.В. и др. Наблюдательное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Лонгидаза, суппозитории вагинальные и ректальные 3000 МЕ при терапии больных с симптомами нижних мочевыводящих путей на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Урология.* 2021;6:57–65).
20. *Kotov S.V., Bolotov A.D., Belomytsev S.V., Surenkov D.N., Vorobyeva A.V.* Multicenter randomized efficacy study of azoximer bovyahyaluronidase (Longidase®) in men after transurethral resection of the prostate gland. *Urology.* 2021;3:61–69 Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.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 Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2021.3.61-69>).
21. *Devlin C.M., Simms M.S., Maitland N.J.* Benign prostatic hyperplasia - what do we know? *BJU Int.* 2021;127(4):389–399. Doi:10.1111/bju.1522
22. *Lloyd G.L., Marks J.M., Ricke W.A.* Benign Prostatic Hyperplasia and Lower Urinary Tract Symptoms: What Is the Role and Significance of Inflammation? *Curr Urol Rep.* 2019;20(9):54. Doi: 10.1007/s11934-019-0917-1
23. *Zaitsev A.V., Khodyreva L.A., Dudareva A.A., Pushkar D.Y.* A modern view on the use of enzyme preparations in patients with chronic prostatitis. *Clinical dermatology and venereology.* 2016;3. Russian (Зайцев А.В., Ходырева Л.А., Дударева А.А., Пушкар Д.Ю. Современный взгляд на применение ферментных препаратов у больных с хроническим простатитом. *Клиническая дерматология и венерология.* 2016;3).
24. *Khodyreva L.A., Dudareva A.A., Karpov V.K.* Longidase in the complex therapy of chronic prostatitis. *Effective pharmacotherapy.* 2014;32:10–14. Russian (Ходырева Л.А., Дударева А.А., Карпов В.К. Лонгидаза в комплексной терапии хронического простатита. *Эффективная фармакотерапия.* 2014;32:10–14).

Поступила 01.11.2024

Принята в печать 25.11.2024

Received 01.11.2024

Accepted 25.11.2024

Источник финансирования: Не указан

Financing source: Not specified

A MULTICENTER, RANDOMIZED, PARALLEL, CONTROLLED, PROSPECTIVE, OPEN-LABEL STUDY OF THE EFFICIENCY AND SAFETY OF BOVHYALURONIDASE AZOXIMER IN COMBINATION THERAPY IN PATIENTS WITH LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS DUE TO BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

P.I. Rasner¹, A.S. Al-Shukri², I.S. Shormanov³, O.Kh. Tazhetdinov⁴, A.V. Maksimova²

¹FGBOU VO "Russian University of Medicine", Moscow, Russia;

²FGBOU VO Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia,

³FGBOU VO Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia,

⁴LLC Krasnodar Medical and Biological Center, Krasnodar, Russia

Corresponding author: A.S. Al-Shukri – Ph.D., MD, professor, Head of the Urological Department No1 (general and emergent urology), FGBOU VO Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; e-mail: ad330@mail.ru

Introduction. Lower urinary tract symptoms (LUTS) occur in 90% of middle-aged, elderly and senile men and are usually associated with benign prostatic hyperplasia (BPH). The prevalence of BPH and its negative impact on all aspects of a man's life force modern scientists to search for optimal and safe treatment strategies.

Aim. To evaluate the efficiency and safety of bovyhialuronidase azoximer (Longidaza[®], lyophilisate for injection and rectal suppositories 3,000 IU) in combination with the alpha-blocker tamsulosin in the treatment of patients with LUTS associated with BPH.

Materials and methods. A total of 229 patients with LUTS associated with BPH were included in the study. They were randomly divided into an experimental group ($n=118$) and a control group ($n=111$). Patients in the experimental group received the drug Longidaza[®] in 2 dosage forms together with tamsulosin, while in the control group, tamsulosin was administered as monotherapy. The evaluation was carried out in outpatient settings and included five timepoints. The duration of follow-up of patients throughout the study was no more than 138 days.

Results. There were no differences between patients in the experimental and control groups in terms of baseline characteristics and duration of LUTS due to BPH (1.51 ± 1.04 vs. 1.46 ± 0.85 years, respectively). In the experimental group, there was a significantly more pronounced decrease in the level of symptoms according to the International Prostate Symptom Score (IPSS) at 60 (± 1) and 130 (± 3) days from the start of therapy compared to the baseline level ($p = 0.031$ and 0.004 , respectively). Throughout the study, total prostate volume moderately decreased in all patients. According to the analysis of covariance, a significantly more pronounced decrease in the total NIH-CPSI score was also observed in the experimental group. In addition, in the main group the quality of life increased by 85.71%, while in the control group the positive dynamics was in 71.43% of cases. During laboratory examination it was found that the total PSA level remained virtually unchanged in patients of both groups.

There were 5 adverse events (AE) in the experimental group and 14 in the control group, and none of the AE prevented the patients from continuing to participate in the study.

Conclusion. Our results indicate greater efficiency and safety of combination therapy with Longidaza[®] and tamsulosin in patients with LUTS due to BPH compared to monotherapy with tamsulosin.

Key words: lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia, combination therapy

For citation: Rasner P.I., Al-Shukri A.S., Shormanov I.S., Tazhetdinov O.Kh., Maksimova A.V. A multicenter, randomized, parallel, controlled, prospective, open-label study of the efficiency and safety of bovyhialuronidase azoximer in combination therapy in patients with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Urologiia*. 2024;6:00-00. Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2024.6.00-00>

Информация об авторах:

Раснер П.И. – д.м.н., профессор, главный врач Университетской клиники НОИ «Клинической медицины им. Н.А. Семашко» ФГБОУ «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия; e-mail: dr.rasner@gmail.com. ORCID iD 0000-0001-8383-3507

Аль-Шукри А.С. – д.м.н., профессор, руководитель урологического отделения № 1 (общей и неотложной урологии) ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: ad330@mail.ru. ORCID iD 0000-0001-6543-8589

Шорманов И.С. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии с нефрологией. ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия; e-mail: i-s-shormanov@yandex.ru

Тажетдинов О.Х. – к.м.н., главный врач Краснодарского медико-биологического центра, врач уролог-андролог Центра репродукции и генетики клиники Екатеринбургская, Краснодар, Россия; e-mail: gelotazh2007@rambler.ru. ORCID iD 0000-0001-6162-1554

Максимова А.В. – клинический ординатор кафедры урологии ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: maksimova_av77@mail.ru. ORCID iD 0000-0002-5627-2596

Author information:

Rasner P.I. – Ph.D., MD, professor, Chief of the University clinic of Scientific and Educational Institute of the Clinical Medicine named after N.A. Semashko; FGBOU VO "Russian University of Medicine", Moscow, Russia; e-mail: dr.rasner@gmail.com. ORCID iD 0000-0001-8383-3507

Al-Shukri A.S. – Ph.D., MD, professor, Head of the Urological Department No1 (general and emergent urology), FGBOU VO Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; e-mail: ad330@mail.ru Scopus Author ID 28367540300. ORCID iD 0000-0001-6543-8589

Shormanov I.S. – Ph.D., MD, professor, Head of the Department of Urology and Nephrology, FGBOU VO Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia; e-mail: i-s-shormanov@yandex.ru

Tazhetdinov O.H. – Ph.D., Chief of LLC Krasnodar Medical and Biological Center, urologist and andrologist at the Center of Reproduction and Genetics of Ekaterininskaya clinics, Krasnodar, Russia; e-mail: gelotazh2007@rambler.ru. ORCID iD 0000-0001-6162-1554

Maksimova A.V. – resident at the Department of urology of FGBOU VO Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; e-mail: maksimova_av77@mail.ru. ORCID iD 0000-0002-5627-2596