

О. И. Аполихин<sup>1</sup>, Ю. Г. Аляев<sup>2</sup>, А. В. Сивков<sup>1</sup>, А. З. Винаров<sup>2</sup>, В. Н. Ощепков<sup>1</sup>, Н. Г. Кешишев<sup>1</sup>,  
Д. А. Бедретдинова<sup>1</sup>, Н. Д. Ахвледуани<sup>2</sup>

## СРАВНИТЕЛЬНОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЦЕРНИЛТОНА® У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ НЕИНФЕКЦИОННЫМ ПРОСТАТИТОМ

<sup>1</sup>ФГУ НИИ урологии (дир. — проф. О. И. Аполихин) Росмедтехнологий, Москва; <sup>2</sup>кафедра урологии (зав. — член-кор. РАМН, проф. Ю. Г. Аляев) ММА им. И. М. Сеченова

Автор: О. И. Аполихин; тел. (499) 367-75-87

**Введение.** Хронический простатит (ХП) занимает первое место по распространенности среди воспалительных заболеваний мужской половой сферы и одно из первых мест среди мужских заболеваний в целом [1–3]. В развитых странах ХП диагностируется у 15% мужского населения [4]. В России этим заболеванием страдает до 35% мужчин трудоспособного возраста [5], у 7–36% больных он осложнен везикулитом, эпидидимитом, расстройствами мочеиспускания, репродуктивной и половой функций. Проблема диагностики и лечения ХП, как бактериального, так и абактериального, остается не решенной до сих пор, несмотря на многовековую историю его изучения [6].

Было проведено большое количество исследований по проблеме лечения хронического абактериального простатита категории IIIA по классификации NIH [7–13]. Однако эффективность предлагаемых методов не является оптимальной, в связи с чем поиски новых терапевтических подходов продолжают и по сей день. Следует помнить, что при лечении простатита, как и любого хронического заболевания, должны соблюдаться принципы последовательности и комплексного подхода. В рамках подобных исследований в 2008 г. в НИИ урологии и на кафедре урологии ММА им. И. М. Сеченова было проведено исследование по изучению эффективности и безопасности двух доз лекарственного препарата цернилтона® у пациентов с хроническим неинфекционным простатитом.

Цернилтон® — это ферментированный экстракт пыльцы разнородных растений, содержащий гидрофильную и липофильную фракции в соотношении 20:1. Гидрофильная фракция Gramiplex™ G60 способствует ингибированию ферментов циклооксигеназы и 5-липоксигеназы, способствующих превращению арахидоновой кислоты в лейкотриены и простагландины, важнейшие медиаторы воспаления. Тем самым достигается противоотечный и противовоспалительный эффекты препарата цернилтона. Липофильная фракция Gramiplex™ GFX, содержащая фитостеролы, способствует блокированию 5 $\alpha$ -редуктазы, тем самым замедляя рост клеток предстательной железы при ее аденоме (АПЖ). Также улучшается мочеиспускание за счет блокады  $\alpha_1$ -адренорецепторов и прямого миорелаксирующего действия на гладкомышечные элементы задней уретры. Опосредованно препарат оказывает позитивное влияние на эректильную функцию [14].

При поиске в Medline обнаружено около 60 статей, посвященных проблеме эффективности и безопасности препарата цернилтона®. Самая ранняя из них датируется 1962 г. [15]. За прошедшее время было проведено множество исследований [14, 16–22], однако развитие медицинских технологий и признание главенствующей роли принципов доказательной медицины требуют пересмотра их результатов, уточнения и/или повторения оценки эффективности и безопасности этого препарата [23].

Нами было предпринято исследование, целью которого стала оценка сравнительной эффективности и безопасности 2 доз препарата цернилтона® у пациентов с хроническим неинфекционным простатитом. Для этого мы оценивали влияние цернилтона на динамику симптомов заболевания по шкале NIH-CPSI, шкале частоты симптомов, линейной шкале, Sex-4, IPSS, QoL, на основные уродинамические показатели — максимальную скорость по-

тока мочи ( $Q_{max}$ , объем остаточной мочи). Для определения активности воспаления до и после лечения проводили оценку количества лейкоцитов в секрете предстательной железы, а также объема предстательной железы. Безопасность препарата цернилтона® оценивали на основании анализа частоты нежелательных и побочных реакций.

**Материалы и методы.** Работа проводилась в соответствии с требованиями протокола. С целью оценки эффективности и безопасности двух доз лекарственного препарата цернилтона® было обследовано и пролечено 78 пациентов с хроническим неинфекционным простатитом. Пациенты были разделены на две группы случайным образом/рандомизированно.

В I группу вошло 55 пациентов (средний возраст  $34,8 \pm 8,79$  года), которые принимали цернилтон по 2 таблетки 3 раза в день, во II группу — 23 пациента (средний возраст  $39,0 \pm 7,49$  года), которые принимали цернилтон по 1 таблетке 3 раза в день.

В исследовании принимали участие мужчины в возрасте 18–50 лет с доказанным наличием ХП категории IIIA, с длительностью заболевания ХП не менее 6 мес. При этом важным критерием включения в исследование являлась выраженность симптомов ХП до начала лечения (1-й визит — V1) по шкале NIH-CPSI (боль/дискомфорт) в пункте 3 не менее 3 баллов, в пункте 4 не менее 4 баллов.

Из исследования были исключены пациенты после перенесенных оперативных вмешательств в области шейки мочевого пузыря, предстательной железы или малого таза. Также не принимали участие те пациенты, у которых в анамнезе отмечены нейрогенные дисфункции мочевого пузыря, склероз шейки мочевого пузыря, стриктура уретры, АПЖ (объем простаты более 30 см<sup>3</sup>), камень (камни) мочевого пузыря, рак мочевого пузыря или простаты, дивертикулы мочевого пузыря, другие заболевания мочевого пузыря, потребовавшие лечения. Важным критерием исключения являлось наличие мочевой инфекции и применение анальгетиков и/или противовоспалительных средств или сопутствующей терапии, влияющей на функцию мочевого пузыря и мочеотделение. Из сопутствующих заболеваний, исключающих участие пациента в исследовании, стоит отметить наличие печеночной или почечной недостаточности, при которой отмечается увеличение специфических биохимических показателей более чем в 2 раза от нормальных значений и которая расценена исследователем как клинически значимая: сердечно-сосудистые или церебрососудистые заболевания в анамнезе в течение 6 мес перед включением в исследование, такие, как инфаркт миокарда, стенокардия покоя, частая желудочковая экстрасистолия, сердечная недостаточность (класс III/IV NYHA); неврологические (болезнь Паркинсона) и психические заболевания.

Для включения в исследование каждый пациент был проинформирован о его характере, целях и возможных последствиях. При наличии письменного согласия пациента проводилось первичное обследование, включавшее методы выявления инфекционного характера процесса (мазок из уретры, анализы на хламидии, микоплазмы, трихомонады, бактериологический анализ секрета простаты), клинический осмотр, в том числе пальцевое ректальное исследование предстательной железы, стандартизованную оценку симптомов (по шкалам NIH-CPSI, IPSS, Sex-4), качество жизни (QoL), анализ секрета простаты, урофлоуметрию, УЗИ простаты, определение ко-

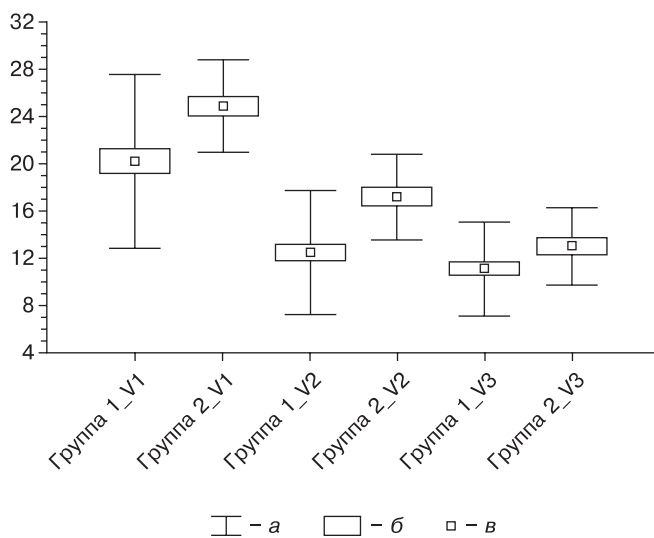


Рис. 1. Количество баллов по шкале NIH-CPSI в I и II группах на 1, 2 и 3-м визитах.

Здесь и на рис. 2–9: а — пределы значений; б — стандартная ошибка; в — средняя величина, группы обозначены 1,2.

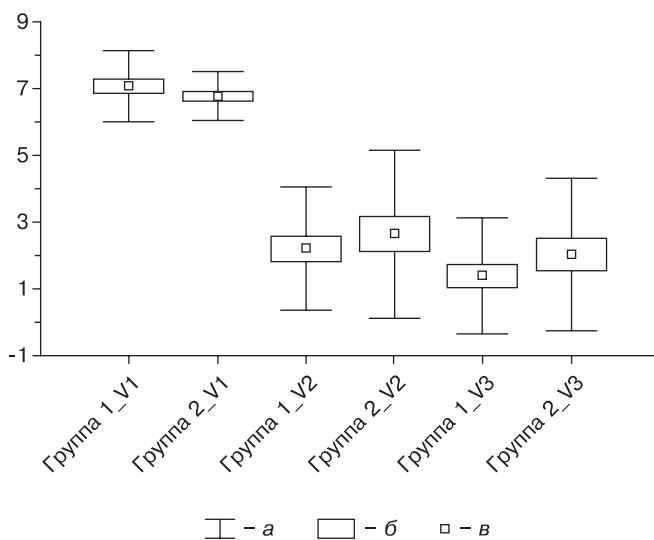


Рис. 2. Количество баллов по линейной шкале в I и II группах на 1, 2 и 3-м визитах.

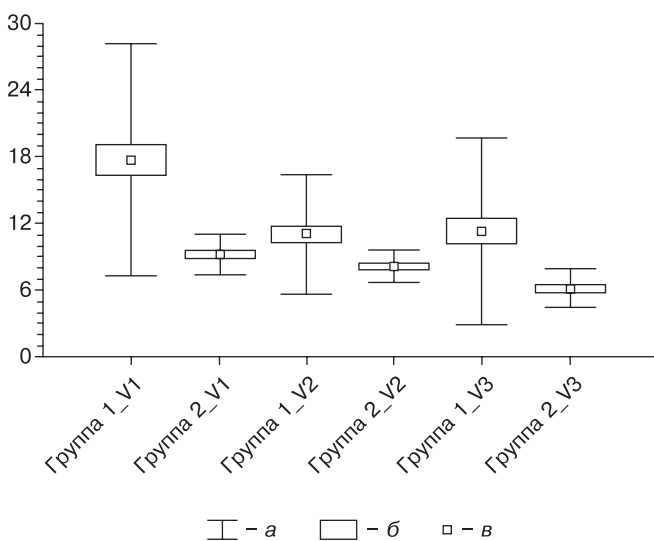


Рис. 3. Количество баллов по шкале частоты симптомов в I и II группах на 1, 2 и 3-м визитах.

личества остаточной мочи. Если пациент удовлетворял всем критериям включения и не попадал ни под один пункт критериев исключения, то он включался в исследование и после прохождения этапа рандомизации ему вручался исследуемый препарат на 3 мес. Больные информировались о необходимости правильного и регулярного приема препарата.

Через 3 мес назначался 2-й визит (V2). Обследование включало стандартизированную оценку симптомов, качества жизни, анализ секрета простаты, урофлоуметрию, УЗИ простаты с определением количества остаточной мочи. Оценивались нежелательные и побочные реакции. В последующие 3 мес пациенты препарат не принимали. Повторный визит (V3) проводился через 6 мес. Обследование включало стандартизированную оценку симптомов, качества жизни, анализ секрета простаты, УЗИ простаты, урофлоуметрию с определением количества остаточной мочи.

**Результаты и обсуждение.** В ходе исследования проводилась оценка субъективных (шкала NIH-CPSI, шкала частоты симптомов, линейная шкала, Sex-4, IPSS, QoL) и объективных [секрет простаты, урофлоуметрия, трансректальное УЗИ (ТРУЗИ) простаты] показателей 78 пациентов с хроническим абактериальным простатитом.

Анализ субъективных ощущений пациентов по шкале NIH-CPSI в I группе демонстрирует уменьшение количества баллов на 3-м визите по сравнению с 1-м визитом на 47% ( $p < 0,001$ ), тогда как во II группе — на 48% ( $p < 0,001$ ) (рис. 1). При сравнении I и II групп по шкале NIH-CPSI на 3-м визите не выявлено существенного различия в пользу какой-либо группы, что свидетельствует об изозффективности обеих доз, а симптоматический эффект выражен в достаточной степени. Все изменения в обеих группах от визита к визиту достоверны, и наступление эффекта также статистически значимо: в I группе на 1-м визите сумма баллов по NIH-CPSI составила в среднем 20,2, на 2-м визите — 12,5, на 3-м — 10,6, во II группе — 24,9, 17,2 и 13,0 соответственно.

При анализе субъективных ощущений пациентов по линейной шкале выраженности симптомов в I группе отмечается уменьшение количества баллов на 3-м визите по сравнению с 1-м визитом на 58% ( $p < 0,001$ ), тогда как во II группе — на 71% ( $p < 0,001$ ) (рис. 2). Зарегистрированные изменения достоверны относительно 1-го визита, наступление эффекта достоверно в обеих группах, и достигнутый эффект характеризуется стабильностью, так как не выявлено различий между 2-м и 3-м визитом в обеих группах. На 1-м визите в I группе сумма баллов по линейной шкале выраженности симптомов в среднем составляла 5,7, на 2-м — 2,5, на 3-м — 2,4, во II группе — показано 6,8, после начала лечения — 2,7, в конце исследования — 2,0.

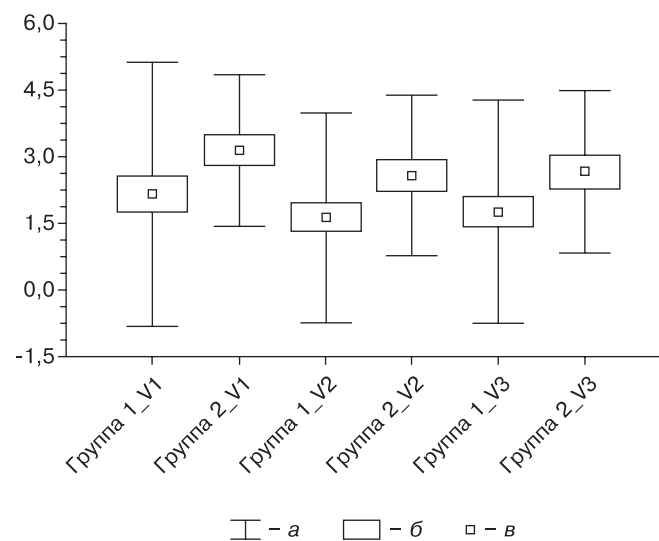


Рис. 4. Количество баллов по шкале Sex-4 в I и II группах на 1, 2 и 3-м визитах.

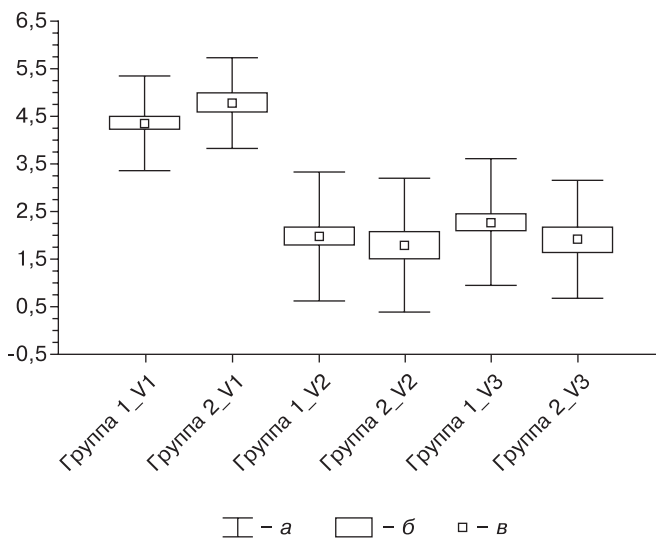


Рис. 5. Количество баллов по шкале качества жизни в I и II группах на 1, 2 и 3-м визитах.

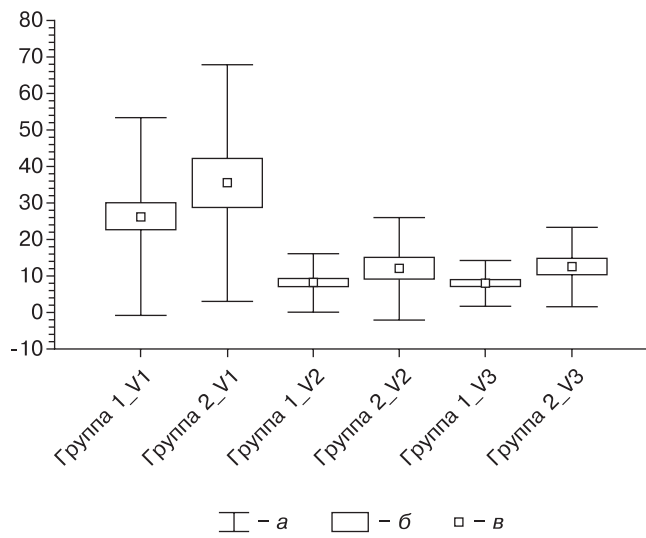


Рис. 6. Количество лейкоцитов в секрете предстательной железы в I и II группах на 1, 2 и 3-м визитах.

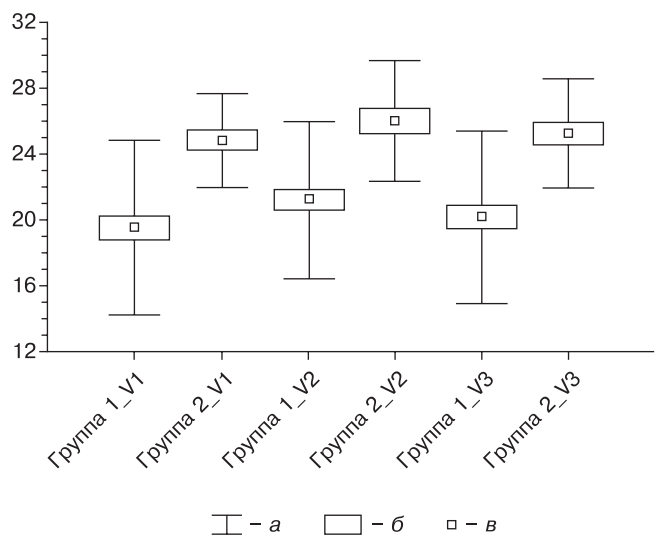


Рис. 7. Q<sub>max</sub> в I и II группах на 1, 2 и 3-м визитах.

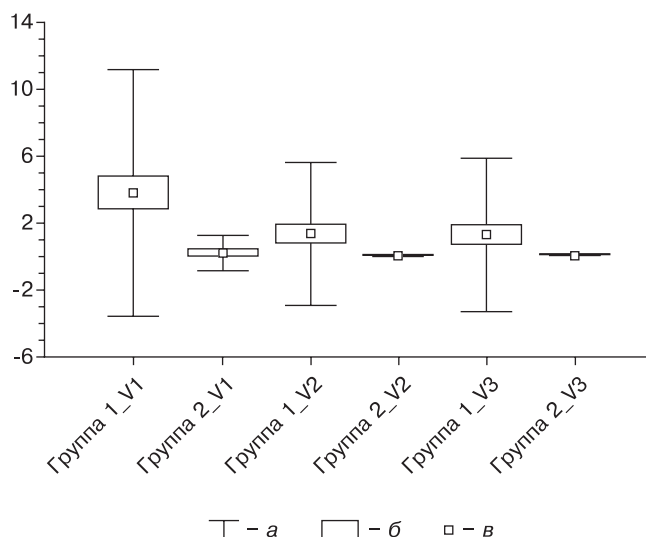


Рис. 8. Количество остаточной мочи в I и II группах на 1, 2 и 3-м визитах.

Анализ субъективных ощущений пациентов по шкале частоты симптомов в I группе демонстрирует уменьшение количества баллов на 3-м визите по сравнению с 1-м визитом на 36% ( $p < 0,001$ ), тогда как во II группе — на 33% ( $p < 0,001$ ) (рис. 3). В обеих группах достигнуто достоверное улучшение и эффект также характеризуется стойкостью: так, в I группе исходная сумма баллов по шкале частоты симптомов составила 17,7, после начала терапии — 11,0, на 3-м визите пациенты оценили свое состояние в 11,3 балла. Во II группе на 1-м визите сумма баллов по шкале частоты симптомов составила 9,2, далее уменьшилась до 8,1, а в конце лечения в среднем не превышала 6,2.

При анализе субъективных ощущений пациентов по шкале Sex-4 в I группе отмечается уменьшение количества баллов на 3-м визите по сравнению с 1-м визитом на 19% ( $p = 0,45$ ) (рис. 4), во II группе — на 13% ( $p = 0,44$ ). При сравнении I и II групп по шкале Sex-4 на 3-м визите выявлено различие в пользу I группы, которая, однако, не является достоверной ( $p = 0,09$ ). В начале исследования сумма баллов по данной шкале в I группе составила 2,1, а во II — 3,1, на 2-м визите — соответственно 1,6 и 2,6, на 3-м визите — 1,7 и 2,7. Данные изменения являются существенными, так как все пациенты в обеих группах изначально не имели серьезных отклонений сексуальной функции, уменьшение выраженности симптомов простатита опосредованно оказывает по-

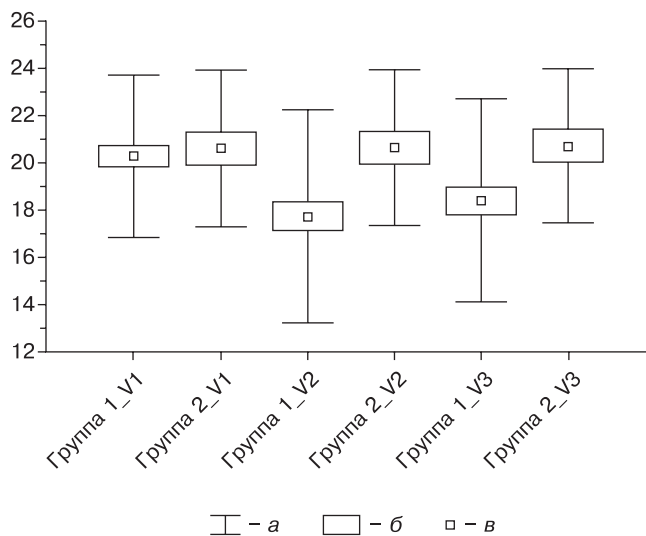


Рис. 9. Объем предстательной железы в I и II группах на 1, 2 и 3-м визитах.

зитивное влияние в этой сфере. В свою очередь полученные данные свидетельствуют об отсутствии негативного воздействия обеих доз препарата. Можно предположить позитивное воздействие препарата на сексуальную функцию, что должно быть подтверждено более масштабными исследованиями.

Анализ субъективных ощущений пациентов по шкале качества жизни показывает в I группе уменьшение количества баллов на 3-м визите по сравнению с 1-м визитом на 51% ( $p < 0,001$ ), тогда как во II группе — на 60% ( $p < 0,001$ ) (рис. 5). Достигнутый положительный эффект характеризуется стабильностью, так как позитивная динамика отмечена в обеих группах уже на 2-м визите: в I группе в начале исследования пациенты оценивали свое качество жизни в среднем в 4,4 балла, во II — в 4,8; на 2-м визите эти показатели составили 2,0 и 1,8 соответственно. При сравнении I и II групп по шкале качества жизни на 3-м визите выявлено различие в 1% ( $p = 0,21$ ) в пользу I группы. Продемонстрировано, что препарат независимо от дозы оказывает положительное влияние на качество жизни.

При анализе объективных показателей количества лейкоцитов в секрете предстательной железы в I группе отмечается уменьшение количества лейкоцитов в поле зрения на 3-м визите по сравнению с 1-м визитом на 71% ( $p < 0,001$ ), тогда как во II группе — на 65% ( $p < 0,001$ ) (рис. 6). Этот эффект характеризуется стабильностью, так как на 2-м визите отмечается статистически значимое уменьшение количества лейкоцитов в обеих группах: в I — с 26,3 до 8,1, во II — с 35,3 до 11,9. При сравнении I и II групп на 3-м визите выявлено достоверное различие ( $p = 0,01$ ) в пользу I группы, что подтверждает длительный противовоспалительный эффект двойной дозы препарата.

При анализе уродинамических показателей  $Q_{\max}$  и объема остаточной мочи в I группе на 3-м визите по сравнению с 1-м визитом отмечается увеличение  $Q_{\max}$  на 3% ( $p = 0,55$ ) и уменьшение объема остаточной мочи на 66% ( $p = 0,03$ ), во II группе — увеличение  $Q_{\max}$  на 1,5% ( $p = 0,66$ ) и уменьшение объема остаточной мочи на 100% ( $p = 1,0$ ) (рис. 7, 8). При сравнении I и II групп по  $Q_{\max}$  и объему остаточной мочи на 3-м визите не выявлено достоверных различий между группами. Учитывая тот факт, что у всех пациентов, участвовавших в исследовании, уродинамические показатели исходно были в пределах возрастной нормы и в течение всего времени приема препарата не изменились, можно сделать вывод о его безопасности в разных дозах, а учитывая известный механизм действия препарата, можно утверждать об опосредованном позитивном влиянии на функцию мочеиспускания.

При анализе объема предстательной железы по данным ТРУЗИ простаты на 3-м визите в I группе отмечается уменьшение объема предстательной железы по сравнению с 1 визитом на 9% ( $p = 0,01$ ), и этот эффект отличается стабильностью, так как и на 2-м, и на 3-м визитах выявлено статистически значимое различие по сравнению с 1-м визитом, что подтверждает длительный эффект двойной дозы препарата (рис. 9). Во II группе отмечается увеличение объема предстательной железы по сравнению с 1 визитом на 0,5% ( $p = 0,92$ ) (см. рис. 9). При сравнении I и II групп по объему простаты на 3-м визите выявлено статистически значимое различие в пользу I группы, которое может быть объяснено противооперативным действием препарата. Важно отметить, что исходно показатели объема предстательной железы в обеих группах соответствовали возрастной норме и отсутствие отрицательной динамики свидетельствует о безопасности данного препарата.

**Заключение.** Цернилтон дает выраженный симптоматический эффект у больных хроническим абактериальным простатитом, который сохраняется на протяжении как минимум 6 мес, что подтверждается субъективными данными (шкала NIH-CPSI, шкала частоты симптомов, линейная шкала, Sex-4, IPSS, QoL). Препарат оказывает выраженное противовоспалительное действие у больных хроническим абактериальным простатитом, что подтверждается объективными данными: сни-

жение числа лейкоцитов в секрете предстательной железы и положительная динамика объема простаты в I группе. Противовоспалительный эффект препарата также сохраняется как минимум 6 мес.

Сравнительный анализ эффективности двух доз цернилтона при лечении больных хроническим абактериальным простатитом выявил достоверные различия в пользу двойной дозы препарата по влиянию на число лейкоцитов в секрете предстательной железы и объем предстательной железы (противооперативный эффект). Цернилтон® является высокоэффективным и безопасным препаратом, может быть рекомендован в качестве препарата выбора для лечения больных хроническим абактериальным простатитом.

**Ключевые слова:** хронический абактериальный простатит, цернилтон®, растительные экстракты, мужчины.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Krieger J. N., Ross S. O., Riley D. E. Chronic prostatitis: epidemiology and role of infection. *Urology* 2002; 60 (6, Suppl.): 8–12; discuss.: 13.
2. McNaughton Collins M., Barry M. J. Epidemiology of chronic prostatitis. *Curr. Opin. Urol.* 1998; 8 (1): 33–37.
3. Pontari M. A. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urol. Clin. N. Am.* 2008; 35 (1): 81–89.
4. Krieger J. N. Classification, epidemiology and implications of chronic prostatitis in North America, Europe and Asia. *Minerva Urol. Nefrol.* 2004; 56 (2): 99–107.
5. Лопаткин Н. А. Руководство по урологии. М.; 1998.
6. Jonsson K., Hedelin H. Chronic abacterial prostatitis: Living with a troublesome disease affecting many aspects of life. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 2008; 1–6.
7. Chiang P. H., Chiang C. P. Therapeutic effect of transurethral needle ablation in non-bacterial prostatitis: chronic pelvic pain syndrome type IIIa. *Int. J. Urol.* 2004; 11 (2): 97–102.
8. Lu M. et al. Alpha-blockers and bioflavonoids in men with chronic non-bacterial prostatitis (NIH-IIIa): a prospective, placebo-controlled trial. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2004; 25 (2): 169–172.
9. Nickel J. C. et al. A randomized placebo-controlled multicentre study to evaluate the safety and efficacy of finasteride for male chronic pelvic pain syndrome (category IIIa chronic nonbacterial prostatitis). *Br. J. Urol. Int.* 2004; 93 (7): 991–995.
10. Nickel J. C. et al. Pentosan polysulfate therapy for chronic nonbacterial prostatitis (chronic pelvic pain syndrome category IIIa): a prospective multicenter clinical trial. *Urology* 2000; 56 (3): 413–417.
11. Schaeffer A. J. A randomized placebo-controlled multicentre study to evaluate the safety and efficacy of finasteride for male chronic pelvic pain syndrome (category IIIa chronic nonbacterial prostatitis). *J. Urol. (Baltimore)* 2005; 173 (3): 845.
12. Wang W. et al. Effects of antibiotic and anti-inflammatory treatment on serum PSA and free PSA levels in patients with chronic prostatitis IIIa. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2006; 12 (9): 787–790.
13. Zeng X. et al. Clinical evaluation of celecoxib in treating type IIIa chronic prostatitis. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2004; 10 (4): 278–281.
14. Asakawa K. et al. Effects of cernilton pollen-extract (Cernilton) on inflammatory cytokines in sex-hormone-induced nonbacterial prostatitis rats. *Hinyokika Kyo* 2001; 47 (7): 459–465.
15. Leander G. Preliminary research on the therapeutic effect of Cernilton on chronic prostatovesiculitis. *Sven. Lakartid.* 1962; 59: 3296–3304.
16. Aoki I. et al. Clinical evaluation of the effect of tamsulosin hydrochloride and cernilton pollen extract on urinary disturbance associated with benign prostatic hyperplasia in a multicenter study. *Hinyokika Kyo* 2002; 48 (5): 259–267.
17. Aslamazov E. G. et al. Cernilton in the treatment of prostatic adenoma and chronic prostatitis. *Urologia* 2007; 1: 52, 54–56.
18. Dedhia R. C., McVary K. T. Phytotherapy for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J. Urol. (Baltimore)* 2008; 179 (6): 2119–2125.
19. Kato T. et al. Clinical experience on treatment of chronic prostatitis with cernilton tablet. *Hinyokika Kyo* 1970; 16 (4): 192–195.
20. Shapbygin L. V., Sivakov A. A. Use of cernilton in the therapy of prostatic adenoma and chronic prostatitis. *Urologia* 2007; 3: 35–37, 39.
21. Talpur N. et al. Comparison of Saw Palmetto (extract and whole berry) and Cernilton on prostate growth in rats. *Mol. Cell. Biochem.* 2003; 250 (1–2): 21–26.
22. Witt T. et al. Cernilton for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; 2: CD001042.
23. Xu J., Qian W. Q., Song J. D. A comparative study on different doses of cernilton for preventing the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2008; 14 (6): 533–537.

Поступила 13.09.09

#### A COMPARATIVE CLINICAL RANDOMIZED TRIAL OF CERNILTON® EFFICACY AND SAFETY IN PATIENTS WITH CHRONIC ABACTERIAL PROSTATITIS

O.I. Apolikhin, Yu.G. Alyaev, A.V. Sivkov, A.Z. Vinarov, V.N. Oschepkov, N.G. Keshishev, D.A. Bedretdinova, N.D. Akhvediani

The trial of efficacy and safety of two doses of the drug cernilton® in patients with chronic abacterial prostatitis made in the Research Institute of Urology and I.M. Sechenov Medical Academy in 2008 gave evidence for subjective (NIH-CPSI, Sex-4, IPSS and other scales, QOL) and objective (leucocyte count in prostatic secretion) pronounced anti-inflammatory effects of the drug which persist for at least 6 months. Comparison of the two doses of cernilton® showed significant differences in subjective response of the patients (NIH-CPSI and Symptom Frequency Scale). Cernilton® is recommended as a medication of choice for treatment of patients with chronic abacterial prostatitis.