

# Опыт применения гексанового экстракта *Serehoa Repens* (Пермиксон) при хронических заболеваниях предстательной железы

**А.В. Сивков, В.Н. Синюхин, В.В. Причеп, О.И. Аполихин**

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

## Сведения об авторах:

Сивков А.В. – к.м.н., заместитель директора по науке НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; e-mail: uroinfo@yandex.ru

Sivkov A.V. – PhD, deputy director on scientific work of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; e-mail: uroinfo@yandex.ru

Синюхин В.Н. – д.м.н., профессор, вед. научный сотрудник научно-лабораторного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; e-mail: sinyukhin@mail.ru

Siniukhin V.N. – Dr. Sc., professor, leader researcher of scitificlab. department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation, e-mail: sinyukhin@mail.ru

Причеп В.В. – врач уролог Диагностического центра №3 Департамента здравоохранения Москвы, pvv979@mail.ru

Причеп В.В. – urologist Diagnostic center №3 of the Moscow Department of health, pvv979@mail.ru

Аполихин О.И. – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, директор НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; e-mail: sekr.urolology@gmail.com

Apolikhin O.I. – Dr. Sc, professor, cor.-member of RAS, director of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; e-mail: sekr.urolology@gmail.com

Лекарственную терапию широко применяют у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). Это заболевание встречается у 15-25% мужчин в возрасте 50 – 65 лет и приводит к выраженному снижению качества жизни за счет прогрессирования симптомов нарушения функции нижних мочевых путей (СНМП). Новые данные о патогенезе ДГПЖ в конце XX – начале XXI вв. позволили создать ряд эффективных лекарственных препаратов для терапии ДГПЖ/СНМП [1].

Согласно современной точке зрения, при формировании ДГПЖ имеет значение как генетическая предрасположенность, так и дисрегуляция гормонального обмена и метаболические нарушения, которые приводят к активации гиперпластических процессов в предстательной железе (ПЖ), торможению апоптоза, а также – к выделению целого ряда провоспалительных медиаторов, вызывающих хроническое воспаление [1].

Принцип современной терапии ДГПЖ/СНМП заключается в

комплексном воздействии на известные звенья патогенеза. Препаратами выбора считают  $\alpha 1$ -адреноблокаторы ( $\alpha 1$ -АБ): доксазозин, теразозин, альфузозин, тамсулозин, силодозин. При наличии т.н. факторов прогрессии ДГПЖ (объем ПЖ > 40 см<sup>3</sup>) применяют ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы (финастерид, дутастерид), которые при длительной терапии способны привести к уменьшению объема ДГПЖ и снижению СНМП. М-холинолитики (оксибутинин, тропиума хлорид, толтеродин, солифенацин, фезотеродин) и агонист  $\beta 3$ -адренорецепторов – мирабегрон чаще используют в комбинации с  $\alpha 1$ -АБ для купирования проявлений гиперактивного мочевого пузыря при ДГПЖ. Тадалафил (ингибитор фосфодиэстеразы 5 типа) улучшает симптомы ДГПЖ у больных, страдающих эректильной дисфункцией [2]. По показаниям применяют нестероидные противовоспалительные препараты [3], обсуждается возможность использования антиоксидантов [4]. Однако все эти лекарственные средства обладают целым рядом побочных эффектов и воздействуют только на отдельные фазы патогенеза ДГПЖ.

Медикаментозная терапия ДГПЖ/СНМП – процесс длительный, часто пожизненный, поэтому необходимо использовать лекарственные препараты, которые комплексно оказывают влияние на большинство звеньев патогенеза и обладают оптимальным терапевтическим действием при минимуме побочных эффектов. С другой стороны, комбинированная лекарственная терапия сопряжена со значительным ростом стоимости лечения и снижением комплаентности [5]. Именно поэтому большой интерес вызывают результаты применения препаратов на основе растительных соединений, в том числе экстракты *Serehoa repens*, которые широко используют в Европе и США для лечения ДГПЖ/СНМП [6,7]. Наиболее известным и изученным из них является гексановый экстракт – Пермиксон.

## ПЕРМИКСОН: ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА

Пермиксон (Permixon, Pierre Fabre Medicament, Франция) – это гексановый липидостероловый экстракт плодов пальмы ползучей

*Serenoa repens* (*Sabal Serrulata*, Saw Palmetto), состоящий из смеси свободных и эстерифицированных длинноцепочечных жирных кислот, полипенов и фитостеролов. Он обладает специфичностью и селективностью по отношению к ПЖ, а благодаря большому количеству ингредиентов, имеет широкий спектр биологической активности по отношению к этому органу. Известные механизмы действия препарата Пермиксон основаны на его антиандрогенных (ингибирование активности 5 $\alpha$ -редуктазы), проапоптотических, антипролиферативных и противовоспалительных свойствах. В отличие от других ингибиторов 5 $\alpha$ -редуктазы этот препарат не влияет на выработку простатспецифического антигена (ПСА). Более того, он практически не вызывает побочных эффектов, которые встречаются при использовании синтетических лекарственных средств [8]. В России, как и во всем мире, Пермиксон зарегистрирован и разрешен к применению как лекарственное средство.

Возможность длительного применения этого нетоксичного препарата стала особенно актуальной в связи с установлением четкой взаимосвязи между хроническим воспалением в ПЖ и образованием ДГПЖ или рака предстательной железы (РПЖ) [9]. Кроме того, в опытах *in vitro* удалось показать, как на первичных культурах, так и на различных клеточных линиях РПЖ, что Пермиксон воздействует на супрессирующие механизмы генов воспаления путем активации транскрипционного ядерного фактора каппа (NF- $\kappa$ B), что приводит к торможению роста раковых клеток [10]. Также показано, что препарат оказывает комплексное воздействие на организацию клеточной мембраны клеток РПЖ путем изменения их текучести, что приводит к стимуляции процессов апоптоза и торможению пролиферации [11]. Все это говорит в пользу применения препарата Пермиксон при

ДГПЖ/СНМП, хроническом простатите и изучения возможности его использования для профилактики РПЖ.

В настоящей работе обобщены результаты применения препарата Пермиксон у больных ДГПЖ/СНМП и хроническим абактериальным простатитом (ХАП) в различных исследованиях, проведенных с участием НИИ урологии.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ПЕРМИКСОН У БОЛЬНЫХ СНМП / ДГПЖ

В НИИ урологии в 1999 году были проанализированы результаты лечения 48 больных ДГПЖ, которые получали Пермиксон по 160 мг дважды в день в течение 12 месяцев [12]. Отмечено уменьшение выраженности симптомов по шкале IPSS с исходных 14,35 до 10,61 балла (-26,1%) через 6 месяцев и до 10,42 (-27,4%) через 12 месяцев лечения. В те же периоды времени средний показатель максимальной скорости мочеиспускания (Qmax) увеличился с 10,62 до 12,60 мл/сек (+18,7%) и до 12,73 мл/сек (+19,9%), соответственно. Индекс качества жизни QOL через 6 месяцев наблюдения снизился с 3,49 до 2,60 баллов (-25,3%), достигнув к концу года 2,49 (-28,7%). Также было зарегистрировано небольшое уменьшение среднего объема ПЖ: на 11,8% – через 6 месяцев и 15,6% – через 12 месяцев. Показатель ПСА не изменился в течение всего периода лечения.

Практический интерес представляют данные о результативности препарата, в зависимости от исходных клинических показателей, в первую очередь IPSS и Qmax. Если до начала исследования среди рес-

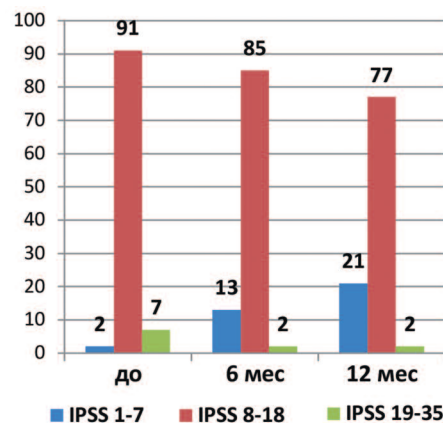


Рис. 1. Доля пациентов (%) с различной выраженностью СНМП по IPSS (%) исходно, через 6 и 12 месяцев лечения препаратом Пермиксон

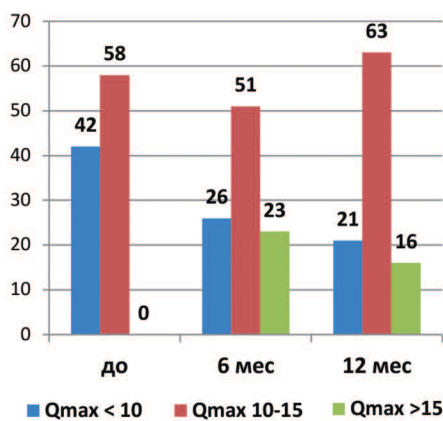


Рис. 2. Доля пациентов (%) с различными значениями Qmax (%) исходно, через 6 и 12 месяцев лечения препаратом Пермиксон

пондентов практически не было пациентов с IPSS менее 8 баллов и Qmax более 15 мл/с, то уже через 6 месяцев лечения таких пациентов стало 13% и 23%, а через 12 месяцев – 21% и 16%, соответственно (рис. 1,2).

Показательно перераспределение до и после года лечения подгрупп пациентов, сформированных по двум основным критериям: IPSS и Qmax. Отмечено увеличение на 26% доли пациентов с умеренно выраженными СНМП по шкале IPSS и Qmax > 10 мл/с за счет других подгрупп (табл. 1).

Изучение эффективности препарата Пермиксон у больных с

Таблица 1. Динамика доли больных в группах с различными показателями IPSS и Qmax до и через 12 мес. лечения препаратом Пермиксон

	До лечения		После лечения	
	IPSS ≤ 18	IPSS > 18	IPSS ≤ 18	IPSS > 18
Qmax ≤ 10	37%	5%	16%	–
Qmax > 10	56%	2%	82%	2%

различными исходными значениями IPSS и Qmax дало возможность сделать заключение о том, что препарат наиболее результативен у мужчин с умеренной выраженностью симптомов ДГПЖ (IPSS ≤ 18) и умеренными уродинамическими нарушениями (Qmax > 10 мл/сек) [12].

На следующем этапе изучения препарата Пермиксон нами совместно с группой авторов из других медицинских учреждений было проведено долгосрочное исследование у больных с СНМП, обусловленными ДГПЖ [13]. В него было включено 155 мужчин, которые в течение двух лет получали препарат в капсулах по 160 мг 2 раза в день. Пациенты посещали врача каждые 3 мес. В ходе этих визитов оценивали эффективность препарата, его переносимость, регистрировали побочные явления. Обследование проводили раз в 6 месяцев (визиты V0, V6, V12, V18, V24). Возраст пациентов на момент включения в исследование колебался от 52 до 87 лет (средний возраст – 65,3 года).

Оценку эффективности лечения осуществляли на основе изучения динамики показателей СНМП и качества жизни относительно исходного уровня с использованием шкал IPSS и QOL. До начала лечения (V0) и в точках V6, V12, V18, V24 методом урофлоуметрии (УФМ) определяли скорость мочеиспускания и объем остаточной мочи ультразву-

ковым методом. Объем ПЖ измеряли при трансректальном ультразвуковом исследовании (ТРУЗИ).

Заключение о клинической безопасности препарата Пермиксон делали на основании регистрации побочных явлений на протяжении всего исследования: учитывали все нежелательные явления, независимо от того были ли они связаны с изучаемым препаратом. Кроме того, проводили измерения пульса, систолического и диастолического артериального давления. Влияние препарата на сексуальную функцию изучали с помощью опросника MSF-4, который пациент должен был заполнять самостоятельно [13].

Всем больным 1 раз в 6 месяцев выполняли общий и биохимический анализы крови, определяли уровни ПСА, гормонов плазмы крови (тестостерон, дигидротестостерон, А(Δ)-4-андростендион, 3α-5α-андростендиол, андростендион-глюкуронид, эстрадиол, ДНЕА, ДНЕА-сульфат, ТеBG, лютеинизирующий гормон).

В качестве основного критерия эффективности лечения была определена динамика симптомов по шкале IPSS. При сравнении с исходным значением средний показатель IPSS статистически значимо ( $p = 0,001$ ) снизился к моменту первого определения через 6 мес. и продолжал улучшаться до 24-го мес. лечения: с  $12,83 \pm 3,82$  (V0) до  $8,85 \pm 4,22$  (V6); до  $7,93 \pm 4,56$  (V12) и до  $7,53 \pm 4,50$

(V24) баллов. Относительное уменьшение величины IPSS составило: 31,0% через 6 мес.; 38,6% через 12 мес. и 41,4% через 24 мес. (табл. 2).

В описываемой работе нам удалось продемонстрировать зависимость терапевтического эффекта от исходных показателей выраженности симптомов: легкая степень IPSS 0-7 баллов; умеренная степень IPSS – 8-19 баллов, значительная степень – IPSS 20-35 баллов. Если на момент включения в исследование у подавляющего большинства пациентов (90%) наблюдали умеренную симптоматику, то уже через 6 мес. мужчин с незначительными СНМП стало 40%, а через 12-24 месяцев – примерно 50% (рис. 3).

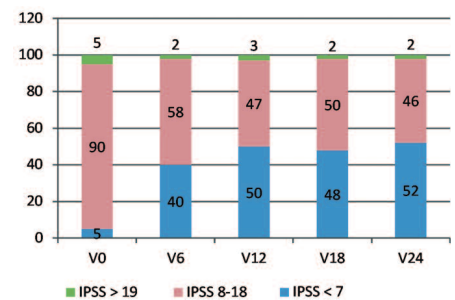


Рис. 3. Изменение доли пациентов (в %) с различной выраженностью СНМП в различные сроки терапии ДГПЖ препаратом Пермиксон (n = 154)

Таким образом, доля пациентов с умеренными симптомами прогрессивно снижалась в 1-й год лечения и осталась в последующем неизменной до конца исследования, на фоне соответствующего увеличения числа лиц с легкой симптоматикой. Начиная с 6-го месяца лечения улуч-

Таблица 2. Изменение основных клинических показателей при лечении ДГПЖ препаратом Пермиксон

Показатель	V0	V6		V12		V18		V24	
	среднее значение (±m)	среднее значение (±m)	изменение	среднее значение (±m)	изменение	среднее значение (±m)	изменение	среднее значение (±m)	изменение
IPSS (n=154)	12,83 (3,82)	8,85(4,22)	-3,98 (3,62)	7,93(4,46)	-4,98 (3,88)	7,65 (3,98)	-5,24 (4,0)	7,53 (4,5)	-5,33 (4,53)
QOL (n=154)	3,25 (1,12)	2,45 (1,13)	-0,8 (0,97)	2,2 (1,04)	-1,09 (1,11)	2,10 (0,91)	-1,19 (0,96)	1,95 (0,82)	-1,31 (1,05)
Qmax мл/с (n=154)	11,75 (5,28)	15,82 (10,12)	4,08 (10,97)	15,06 (12,26)	3,22 (11,7)	12,76 (6,89)	0,94 (8,71)	12,99 (8,80)	1,13 (10,3)
Объем мочи, мл (n=154)	235,6 (77,0)	276,9 (120,7)	41,31 (132,1)	250,0 (107,3)	16,72 (129,0)	253,1 (122,3)	17,98 (141,3)	225,0 (93,4)	-11,7 (118,7)
Объем ПЖ, см³ (n = 154)	39,74 (16,82)	34,06 (14,84)	-5,68 (12,42)	33,47 (14,63)	-6,44 (13,68)	34,30 (15,60)	-6,06 (15,07)	34,47 (15,09)	-5,89 (14,96)
ПСА, нг/мл (n=154)	2,47 (1,56)	2,56 (1,93)	0,09 (1,65)	2,62 (1,79)	0,18 (1,47)	2,53 (1,62)	0,10 (1,41)	2,57 (2,33)	0,17 (2,18)
MSF-4 (n=153)	9,64 (5,3)	9,35 (5,3)	-0,29 (1,9)	9,52 (5,3)	-0,35 (2,4)	8,71 (5,5)	-1,03 (3,4)	8,56 (5,5)	-1,21 (3,7)

шение обструктивных (фазы опорожнения) и ирритативных (фазы накопления) симптомов было отмечено у 46-69% пациентов, в зави-

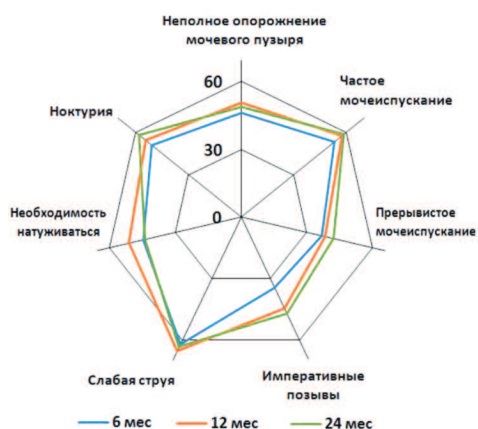


Рис. 4. Изменение клинических симптомов (в %) на фоне лечения ДГПЖ препаратом Пермиксон (n= 154)

симости от характера имевшихся у них СНМП (рис. 4).

Статистически значимое ( $p<0,001$ ) улучшение показателя качества жизни относительно исходного было зарегистрировано уже к 6-му месяцу: произошло снижение индекса QOL с  $3,25 \pm 1,12$  до  $2,45 \pm 1,13$  (т. е. на  $0,8 \pm 0,97$  балла). Эта тенденция сохранялась на протяжении двух лет исследования (табл. 2). Абсолютные изменения соответствовали процентному уменьшению на 24,6% через 6 месяцев; 33,1% – через 12 месяцев и 40,2% – через 24 месяца. Доля пациентов, почувствовавших улучшение качества жизни, прогрессивно возрастала с 58,4 до 77,3% в период от 6 до 24 месяцев лечения.

Данные урофлуометрии свидетельствовали об увеличении максимальной скорости потока мочи по сравнению с исходным значением в каждой точке определения. После среднего увеличения на 3,31 мл/с в течение 1-го года лечения  $Q_{max}$  оставалась выше исходных значений на 1,01-1,24 мл/с до конца исследования. Абсолютные изменения, наблюдавшиеся в 4 последовательных временных точках, соответствовали процентному увеличению: на 34,64% (V6); 28,17% (V12); 8,60% (V18) и 10,55% (V24) (табл. 2). После исключения из анализа па-

циентов с «выпадающими» значениями изучаемых показателей оказалось, что скорректированные значения изменений  $Q_{max}$  через 18 и 24 мес. существенно выше: 2,32 и 2,8 мл/с, соответственно, по сравнению общей выборкой. Кроме того, через 6 месяцев зарегистрировано статистически значимое увеличение объема мочеиспускания на 17,53%.

Объем ПЖ пациентов уменьшился в среднем на 14,29% через 6 мес. лечения и подобное уменьшение (от -13,26 до -15,78%) сохранялось в течение всего периода наблюдения (табл. 2). Интегральное уменьшение объема ПЖ, в той или иной степени зарегистрировано почти у 80% пациентов.

В ходе исследования не было выявлено статистически значимого изменения среднего уровня общего ПСА в плазме крови ( $2,47 \pm 1,56$  нг/мл) по отношению к исходному показателю. В точках V6, V12, V18 и V24 средние значения ПСА соответственно составили:  $2,56 \pm 1,93$ ;  $2,62 \pm 1,79$ ;  $2,53 \pm 1,62$  и  $2,57 \pm 2,33$  нг/мл (табл. 2).

Прогрессивное уменьшение баллов шкалы MSF-4, соответствующее улучшению сексуальной функции, наблюдали на протяжении двух лет исследования, эти изменения были статистически значимыми через 18 и 24 мес. по сравнению с показателем до начала терапии ( $p<0,001$ ).

Не удалось выявить достоверных изменений уровней гормонов в плазме крови, а также других гематологических и биохимических параметров в каждой точке оценки. Также не отмечено никаких изменений жизненно-важных показателей.

У 5,8% респондентов (n = 9) зарегистрировали 10 нежелательных явлений, наиболее частыми из которых были сердечно-сосудистые расстройства (4 из 10). Лечение было прервано у трех пациентов (1,9%) в связи с развитием серьезных нежелательных явлений, из которых только одно (аллергическая реакция),

возможно, было связано с приемом препарата. Летальных случаев зарегистрировано не было.

### УРОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРЕПАРАТА ПЕРМИКСОН

Комбинированное уродинамическое исследование (КУДИ) является объективным методом оценки фаз накопления и опорожнения мочевого пузыря и основным методом диагностики инфравезикальной обструкции у больных ДГПЖ / СНМП [14]. Существует небольшое число работ, в которых КУДИ является критерием оценки эффективности препаратов растительного происхождения у больных ДГПЖ [15].

У 20 больных ДГПЖ в возрасте от 58 до 75 лет (средний возраст 65,7 лет), которые принимали Пермиксон не менее 6 месяцев, до и после лечения методом КУДИ было изучено функциональное состояние мочевого пузыря, изменение основных уродинамических параметров и выраженность инфравезикальной обструкции (ИВО) [16].

Накопительную функцию мочевого пузыря изучали с помощью цистометрии наполнения. Основными параметрами были: максимальная цистометрическая емкость (МСС), значение давления детрузора при максимальном наполнении мочевого пузыря ( $P_{det}$ ), наличие или отсутствие гиперактивности детрузора. К проявлениям гиперактивности были отнесены непровольные сокращения детрузора с повышением детрузорного давления более 15 см вод. ст. в фазе накопления.

Эвакуаторную фазу оценивали по результатам УФМ и исследования отношения давление/поток, где учитывали максимальную скорость мочеиспускания ( $Q_{max}$ ), среднюю скорость мочеиспускания ( $Q_{ave}$ ), объем выделенной мочи (VV), давление детрузора при максимальной скорости мочеиспускания ( $P_{det}/Q_{max}$ ),



сократительную способность детрузора (слабая, нормальная, сильная), степень ИВО по номограмме Schafer (от 0 до V степени), объем остаточной мочи (PVR).

Каждому пациенту КУДИ проводили дважды с интервалом в 6 месяцев (24 недели). На основании характера изменения уродинамических показателей до и после лечения пациентов разделили на три группы: с положительной динамикой ( $n = 8$ ); без динамики ( $n = 8$ ); с отрицательной динамикой ( $n = 4$ ).

Результаты КУДИ пациентов первой группы выявили положительную динамику функционального состояния мочевого пузыря и снижение степени ИВО. У них отмечено увеличение максимальной и средней скоростей мочеиспускания, объема мочеиспускания и макси-

мальной цистометрической емкости, а также снижение градиента давления детрузора при  $Q_{max}$  и степени обструкции по Schafer в среднем на одну степень. При этом сократительная способность детрузора и объем остаточной мочи достоверных изменений не претерпели. Последнее может быть связано с исходно небольшим объемом остаточной мочи в этой группе (табл. 3). У одного из пациентов первой группы имевшиеся изначально произвольные сокращения детрузора в фазе накопления при проведении контрольного КУДИ зарегистрированы не были.

У пациентов второй группы достоверного изменения уродинамических параметров не зарегистрировано, а в третьей – наблюдали их некоторое ухудшение.

**Таблица 3. Результаты КУДИ у пациентов с улучшением уродинамических показателей ( $n = 8$ )**

Параметры	До лечения	После лечения	Изменение (%)
$Q_{max}$ , мл/с	8,8	11,0	+ 25,0
$Q_{ave}$ , мл/с	3,7	4,3	+ 16,2
VV, мл	201	318	+ 58,2
PVR, мл	55	50	- 9,1
MCC, мл	195	375	+ 92,3
Сократительная способность детрузора	Нормальная	Нормальная	
$P_{det} / Q_{max}$ , см вод. ст.	55,6	46,6	- 16,2
Степень обструкции по Schafer	III-IV	II, III	

**Таблица 4. Основные характеристики морфологических изменений в ткани предстательной железы при лечении препаратом Пермиксон**

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	абс.	%	абс.	%
Гистологическая форма ДГПЖ:				
- нарастание фиброзной ткани	18	60,0	3	23,1
- отсутствие изменений	11	36,7	9	69,2
- нарастание железистой ткани	1	3,3	1	7,7
Изменения эпителия				
- развитие атрофии	27	90,0	8	61,5
- отсутствие изменений	2	6,7	4	30,8
- рост пролиферативной активности	1	3,3	1	7,7
Стромально-паренхиматозное соотношение				
- нарастание	28	93,3	8	61,5
- без изменений	-	-	3	23,1
- уменьшение	2	6,7	2	15,4
Воспалительная реакция				
- уменьшение лимфогистиоцитарной инфильтрации	16	53,3	4	30,8
- отсутствие изменений	9	30,0	3	23,1
- нарастание лимфогистиоцитарной инфильтрации	5	16,7	6	46,1

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТКАНИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ БОЛЬНЫХ ДГПЖ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПРЕПАРАТОМ ПЕРМИКСОН

На группе из 49 больных ДГПЖ, средний возраст которых был равен 68,3 года, продолжительность заболевания – 3,7 лет, проведено изучение влияния препарата Пермиксон на ткань ПЖ. В основную группу путем рандомизации вошли 36 пациентов, которые принимали Пермиксон по 160 мг 2 раза в сутки в течение не менее 3-х месяцев (средняя продолжительность лечения – 7,2 месяцев). Контрольную группу составили 13 мужчин, находившихся такое же время под динамическим наблюдением и не получавших какого-либо лечения по поводу ДГПЖ [17].

До и после курса терапии препаратом Пермиксон (или периода наблюдения) пациентам выполнили трансректальную мультифокальную биопсию ПЖ из 6-12 точек под УЗИ наведением. Показанием для ее проведения стало выявленное изначально повышение содержания ПСА сыворотки крови от 4,0 до 10,0 нг/мл (среднее значение – 6,0 нг/мл). Двум больным контрольные морфологические исследования были выполнены по результатам оперативного лечения – трансуретральной резекции предстательной железы (ТУР ПЖ). Сравнительный морфологический анализ ткани ПЖ проведен 30 больным основной группы (6 – отказались от повторной биопсии) и всем контрольным пациентам. Обобщенные результаты представлены в таблице 4.

В результате исследования достоверно подтверждено позитивное действие препарата на течение ДГПЖ. Так, у большинства пациентов получавших Пермиксон, в биоптатах наблюдали увеличение присутствия фиброзной ткани (60,0%), в отличие от контрольной группы, где доминирующей тенденцией было сохранение имеющейся морфологической архитектуры органа (69,2%).

На фоне применения препарата Пермиксон у подавляющего большинства пациентов (90,0%) зарегистрировано нарастание атрофии эпителия, в отличие от 3,3%, у которых наблюдали увеличение пролиферативной активности. В контрольной группе у 61,5% больных также имело место нарастание атрофии и у 7,7% – ирост пролиферативной активности. Кроме того, в контрольной группе у трети пациентов изменения пролиферативной активности в ПЖ выявлено не было.

Созвучно этим процессам, в группе пациентов, получавших изучаемый препарат, отмечено увеличение стадийности развития пролиферативных центров по классификации НИИ урологии [18] с II-III до IV-V, причем расчетный индекс пролиферативной активности эпителия снизился на 32% ( $p = 0,0001$ ).

Нарастание относительного присутствия доли фиброзной ткани в ПЖ и атрофических процессов в эпителии на фоне приема препарата Пермиксон ожидаемо сказалось на величине стромально-паренхиматозного соотношения: в основной группе оно достоверно увеличилось у подавляющего (93,3%) большинства пациентов с 3,28 (0,25-9,61) до 5,22 (1,20-10,67) или на 59% ( $p=0,0002$ ). Эта же тенденция прослежена и в контрольной группе, но у меньшего числа пациентов (61,5%) и в меньшей степени: увеличение стромально-паренхиматозного соотношения составило лишь 18%, что оказалось статистически недостоверным ( $p = 0,36$ ). Показательно, что градиент нарастания этого коэффициента в каждом конкретном случае у мужчин, принимавших Пермиксон, был значительно выше, чем у пациентов контрольной группы (рис. 6).



Рис. 6. Изменение стромально-паренхиматозного соотношения у больных основной и контрольной групп при лечении ДГПЖ препаратом Пермиксон

В группе пациентов, которым проводили терапию препаратом Пермиксон, выявлена тенденция снижения степени выраженности воспалительной реакции в ткани ПЖ. У 53,3% пациентов основной группы отмечено уменьшение воспаления в ткани ПЖ, у 30,0% – отсутствие изменений и лишь у 16,7% – нарастание площади, занимаемой лимфогистиоцитарным инфильтратом. В контрольной группе имела место обратная зависимость: увеличение выраженности продуктивного воспаления у 46,1% больных.

Значительно сложнее сделать заключение о влиянии препарата Пермиксон на простатическую интраэпителиальную неоплазию (ПИН). С учетом особенности критериев включения пациентов в исследование и показаний к биопсии ПЖ, простатическая дисплазия различной степени была обнаружена у 30 пациентов основной группы и всех 13 – контрольной<sup>1</sup>. Оказалось, что у большинства больных принимавших Пермиксон, частота и степень дифференцировки ПИН снизились, в то время как у мужчин контрольной группы, в подавляющем большинстве случаев, либо повысились, либо остались на том же уровне. Так, в основной группе понижение степени ПИН зарегистрировано у 18 больных (60,0%), отсутствие изменений – у 8 (26,7%) и повышение – у 4 (13,3%). Ни у одного из пациентов контрольной группы снижения степени дифференцировки ПИН отмечено не было. У 9 из них (69,2%) выявлено нарастание степени ПИН и у 4 (30,8%) – отсутствие изменений.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что применение препарата Пермиксон приводит к снижению пролиферативной активности железистых структур и атрофии эпителия ПЖ. Препарат вызывает достоверное увеличение стромально-паренхиматозного соотношения, уменьшение воспалительной реакции в ткани ПЖ и, возможно, влияет на течение простатической дисплазии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ПЕРМИКСОН У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ АБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРОСТАТИТОМ

НИИ урологии инициировал открытое мультицентровое исследование эффективности и безопасности препарата Пермиксон у пациентов с хроническим абактериальным простатитом (ХАП). Согласно протоколу в исследование было включено 120 пациентов, которые 6 месяцев принимали Пермиксон по 320 мг/сут (180 мг 2 раза в день) в режиме монотерапии, а в течение последующих 6 месяцев – находились под динамическим наблюдением [19].

На этапах отбора в исследование и динамического наблюдения все пациенты прошли стандартизованное обследование, включавшее: изучение анамнеза, клинический осмотр, пальцевое ректальное исследование ПЖ, оценку симптомов заболевания в баллах по шкале NIH-CPSI, шкале частоты симптомов, линейной шкале выраженности симптомов, шкале сексуальной функции MSF-4 и качества жизни по шкале QOL.

В обязательном порядке выполняли: 3-стаканную пробу мочи, анализ секрета ПЖ, бактериологический анализ 3-й порции мочи, УФМ с определением остаточной мочи и трансректальную эхографию ПЖ.

В исследование включили мужчин в возрасте 18 – 50 лет с доказанным наличием ХАП (синдром хронической тазовой боли – СХТБ), преимущественно ША типа, длительностью заболевания не менее 6 месяцев, выраженностью симптомов по шкале NIH-CPSI в пункте 3 не менее 3 баллов и в пункте 4 – не менее 4 баллов, при отсутствии роста микрофлоры в 3-й порции мочи (титр  $<10^3$  КОЕ в 1 мл).

К участию в программе не допускали пациентов, перенесших

<sup>1</sup> использованы критерии ПИН, действовавшие до 2016 года

оперативные вмешательства в области шейки мочевого пузыря, ПЖ или малого таза, лиц с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, склерозом шейки или камнями мочевого пузыря, раком мочевого пузыря или ПЖ, дивертикулами и другими заболеваниями мочевого пузыря, инфекцией мочевых путей, а также мужчины с отягощенным общесоматическим статусом. Противопоказанием для участия в исследовании являлся систематический прием лекарственных препаратов, влияющих на функцию мочевого пузыря и мочеотделение, а также антибиотиков, анальгетиков и/или противовоспалительных средств.

Основным критерием эффективности лечения считали динамику суммарного показателя шкалы NIH-CPSI – признанного инструмента оценки симптомов ХАП. Градация полученных результатов была следующей: 0 – 14 баллов – легкая симптоматика; 15 – 29 баллов – умеренная симптоматика; 30 – 43 балла – выраженная симптоматика.

Вторичными критериями были: динамика групповых показателей (боль, дизурия, качество жизни) шкалы NIH-CPSI; динамика показателей частоты и выраженности симптомов при оценке по стандартизированным шкалам в модификации НИИ урологии [20]; изменение состояния сексуальной функции пациентов по шкале MSF-4; изменение числа лейкоцитов в секрете ПЖ или

3-й порции мочи (после массажа ПЖ); изменение Qmax; изменение показателя качества жизни по шкале QOL.

Безопасность препарата оценивали по характеру, частоте и выраженности побочных эффектов.

Отдаленные результаты в соответствии с протоколом исследования удалось проследить у 102 мужчин. Их средний возраст был равен  $39,2 \pm 5,5$  лет, длительность заболевания –  $48,1 \pm 12,2$  месяцев, выраженность симптомов по шкале NIH-CPSI –  $21,8 \pm 4,6$  балла, Qmax –  $19,5 \pm 1,9$  мл/с, а объем ПЖ –  $25,0 \pm 5,2$  см<sup>3</sup>. То есть, для участия в программе были отобраны пациенты относительно молодого возраста, страдающие ХАП в течение нескольких лет, не имеющие нарушений мочеиспускания и клинических признаков ДГПЖ.

Полугодовая терапия препаратом Пермиксон привела к статистически достоверной регрессии симптомов по данным всех использованных стандартизированных шкал (табл. 5).

Динамика показателей шкалы NIH-CPSI показала статистически значимое ( $p < 0,001$ ) уменьшение как общего балла на 37,6%, так и в пунктах, отражающих боль (NIH1 – вопросы 1-4), дизурию (NIH2 – вопросы 5, 6), качество жизни (NIH3 – вопросы 7-9), что наглядно демонстрирует приведенный рисунок 6.

Препарат способствовал достоверному ( $p < 0,001$ ) снижению вы-

раженности боли на 42,4%, дизурии – на 39,6% и улучшению показателя качества жизни – на 30,8%.

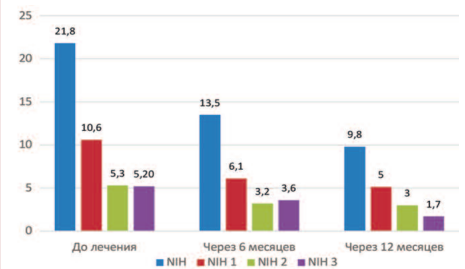


Рис. 6. Динамика симптомов по шкале NIH-CPSI на фоне лечения препаратом Пермиксон

Через 6 месяцев после прекращения приема препарата Пермиксон наблюдали дальнейшее, но не столь выраженное симптоматическое улучшение: снижение общего показателя NIH-CPSI на 27,4%, а также индексов, отражающих боль – на 16,4%, дизурию – на 6,3% и качество жизни – на 52,8%. Динамика первого и последнего показателей оказалась статистически значимой ( $p < 0,001$ ) в отличие от двух других, изменения которых не были достоверны ( $p = 0,086$  и  $p = 0,375$ ).

За весь период лечения и наблюдения уменьшение общего балла NIH-CPSI составило 55,0%, в том числе показателей, отражающих боль, дизурию и качество жизни – на 51,9%, 43,4% и 67,3%, соответственно. На этапе лечения наиболее выраженной динамике подверглись показатели, отражающие боль и дизурию, а в период наблюдения – показатель качества жизни.

Дополнительное применение шкалы частоты симптомов и линейной визуальной шкалы (ВАШ) выраженности симптомов дало возможность более детально оценить клинический эффект препарата [21]. Во всех контрольных точках исследования было отмечено статистически достоверное уменьшение частоты симптомов: через 6 месяцев – на 18,1% ( $p = 0,03$ ) и на 55,9% к 12 месяцу наблюдения ( $p < 0,001$ ). Суммарное уменьшение частоты симптомов составило 63,8%.

Изучить влияние препарата на выраженность симптомов ХАП могла линейная визуально-аналого-

Таблица 5. Динамика клинических показателей эффективности препарата Пермиксон у больных ХАП

Показатель	До лечения	Через 6 мес. лечения	Через 6 мес. наблюдения
NIH-CPSI			
- общий	$21,8 \pm 4,6$	$13,6 \pm 3,4$	$9,8 \pm 3,9$
- боль	$10,6 \pm 5,3$	$6,1 \pm 3,3$	$5,1 \pm 3,1$
- дизурия	$5,3 \pm 1,8$	$3,2 \pm 0,9$	$3,0 \pm 1,2$
- качество жизни	$5,2 \pm 1,9$	$3,6 \pm 1,9$	$1,7 \pm 0,3$
Шкала выраженности симптомов	$25,8 \pm 22,9$	$18,9 \pm 12,5$	$10,9 \pm 10,8$
Шкала частоты симптомов	$16,6 \pm 8,1$	$13,6 \pm 9,5$	$6,0 \pm 4,8$
Шкала MSF-4	$5,4 \pm 0,8$	$4,5 \pm 0,5$	$2,6 \pm 0,9$
Qmax	$19,5 \pm 1,9$	$21,2 \pm 2,9$	$22,0 \pm 2,1$
Число лейкоцитов в секрете ПЖ	$24,0 \pm 6,2$	$10,7 \pm 5,4$	$7,9 \pm 5,9$
Количество баллов по шкале QOL	$4,6 \pm 0,6$	$3,3 \pm 1,1$	$1,4 \pm 0,7$

вая шкала. Через 6 месяцев приема препарата Пермиксон было зарегистрировано достоверное снижение выраженности симптомов, в среднем, на 33,7%, а в дальнейшем – еще на 42,3% ( $p < 0,001$ ). В целом, в ходе исследования отмечено уменьшение выраженности симптомов на 61,7%.

Шкала IPSS не является специфичной для ХАП. Анализ исходных данных свидетельствовал, что у большинства пациентов отсутствовали выраженные симптомы нарушения функции нижних мочевых путей: исходный показатель IPSS был равен всего 3,9 балла. Поэтому этот инструмент из дальнейшего анализа был исключен.

Исходно не было также отмечено существенных нарушений мочеиспускания по данным урофлоуметрии:  $Q_{max}$  составила в среднем 19,5 мл/с. Несмотря на это, через 6 месяцев лечения было зарегистрировано ее увеличение до 21,2 мл/с, или на 8,7%, а через 6 месяцев наблюдения – до 22,8 мл/с, или еще на 7,5%. За все время исследования увеличение  $Q_{max}$  составило 16,9% ( $p < 0,001$ ).

Если до начала лечения в секрете ПЖ пациентов регистрировали выраженную воспалительную реакцию, а среднее число лейкоцитов в поле зрения было равно 24,4, то через 6 месяцев терапии препаратом Пермиксон этот показатель снизился до 10,7 (-56,1%), а за период наблюдения – до 7,9 (-26,2%). Указанные изменения оказались статистически достоверны ( $p < 0,001$  и  $p < 0,01$ , соответственно). Общее уменьшение числа лейкоцитов в секрете ПЖ было равно 67,6% ( $p < 0,001$ ).

Состояние сексуальной функции относится к факторам, оказывающим значительное влияние на качество жизни мужчины и оценку безопасности лечения. В настоящем исследовании была применена анкета MSF-4, отражающая по 5-балльной шкале уровень интереса к сексу, качество эрекции, оргазма и эякуляции, причем уменьшение показателя свидетельствует об улуч-

шении состояния больного [22]. Этот параметр изменялся достаточно медленно. После 6 месяцев терапии достоверной динамики его значений выявлено не было: 5,4 и 4,8 балла, соответственно (11,1%;  $p = 0,860$ ). Однако через год зарегистрировано уменьшение показателя MSF-4 до 2,6 баллов (-51,8%;  $p < 0,001$ ). Эта тенденция оказалась неслучайной и наблюдалась практически во всех центрах, принявших участие в исследовании. Каких-либо побочных эффектов связанных с лечением, выявлено не было.

И наконец, на фоне позитивной динамики симптомов отмечено достоверное ( $p < 0,001$ ) улучшение показателя качества жизни QOL: с исходных 4,6 балла до 3,3 через 6 месяцев лечения (-28,3%) и до 1,4 балла через 1 год наблюдения (-69,6%). Последний факт подтверждает длительный и стойкий эффект, достигнутый у больных ХАП при лечении препаратом Пермиксон.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, НИИ урологии обладает опытом участия в клинических исследованиях эффективности и безопасности препарата Пермиксон, с участием 372 больных ДГПЖ / СНМП и ХАП.

Лечение препаратом в дозе 320 мг/сут облегчало симптоматику при ДГПЖ, на что указывает устойчивое и статистически значимое улучшение показателей IPSS и QOL – основных критериев эффективности. Также было продемонстрировано позитивное его влияние на параметры мочеиспускания (величину  $Q_{max}$ ) и сексуальной функции по шкале MSF-4. Полученные данные в целом соответствуют результатам опубликованного в 2018 году R.Vela-Navarrete и соавт. систематического обзора и метаанализа 27 рандомизированных и наблюдательных клинических исследований применения препарата Пермиксон при ДГПЖ и СНМП [23].

Уродинамические эффекты препарата Пермиксон дополнительно изучены на группе пациентов с ДГПЖ. С использованием метода КУДИ зарегистрированы положительные изменения показателей у 40% больных: увеличение скорости мочеиспускания, объема мочеиспускания, максимальной цистометрической емкости, снижение градиента  $P_{det} / Q_{max}$  и степени обструкции по Schafer.

В ряде исследований было отмечено некоторое уменьшение объема ПЖ на фоне лечения препаратом Пермиксон [24,25]. В представленном выше российском исследовании через 6 месяцев приема препарата зарегистрировано уменьшение среднего объема ПЖ на 14,3%, которое сохранилось до двух лет наблюдения.

Патогенетическое действие препарата Пермиксон было показано нами при морфологическом исследовании ткани ПЖ, в ходе которого подтверждено достоверное снижение пролиферативной активности железистых структур, нарастание их атрофии, увеличение стромально-паренхиматозного соотношения и уменьшение воспалительной реакции. Последний факт приобретает особое значение на фоне накопления информации о роли хронического воспаления в патогенезе ДГПЖ и РПЖ [26]. Полученные нами еще в 2004 году данные подтверждают более поздние клинические исследования, в которых изучали динамику маркеров воспаления в ткани ПЖ при лечении препаратом Пермиксон [27,28]. Показательно, что растительные экстракты, в первую очередь из *Serenoa Repens* – это единственная группа препаратов с противовоспалительным эффектом, которую можно применять длительно при лечении ДГПЖ / СНМП, также эти препараты обладают высоким профилем безопасности.

И наконец, противовоспалительная эффективность препарата Пермиксон была продемонстрирована



у больных ХАП/СНМП в ходе многоцентрового клинического исследования. Для применения препарата у больных ХАП имеется достаточно теоретических и экспериментальных обоснований. В нашей работе он показал выраженный

симптоматический и противовоспалительный эффект. Мы считаем важным факт быстрого, более чем на 50%, уменьшения числа лейкоцитов в секрете ПЖ, которое носило стойкий характер и после прекращения терапии. Полученные

результаты соотносятся с работами зарубежных авторов [29,30].

Наш опыт свидетельствует о высоком профиле безопасности препарата Пермиксон – его применение во всех исследованиях сопровождало минимальное число осложнений. ■

**Ключевые слова:** доброкачественная гиперплазия предстательной железы, симптомы нарушения функции нижних мочевых путей, хронический абактериальный простатит, лечение, Пермиксон.

**Key words:** benign prostatic hyperplasia, lower urinary tract symptoms, chronic abacterial prostatitis, treatment, Permixon.

#### Резюме:

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является распространенным заболеванием среди мужчин пожилого возраста, которое сильно влияет на их качество жизни, вызывая симптомы со стороны нижних мочевых путей. В последнее время особое внимание уделяют патогенетической роли хронического воспаления в патогенезе ДГПЖ. В связи с этим продолжается поиск лекарственных средств, обладающих противовоспалительным действием и пригодных для длительного применения.

Пермиксон (Permixon) – это гексановый липидостероловый экстракт *Serenoa repens*, состоящий из смеси свободных и эстерифицированных длинноцепочечных жирных кислот, полипренов и фитостеролов. Он обладает специфичностью и селективностью по отношению к предстательной железе (ПЖ), а благодаря большому количеству ингредиентов, имеет широкий спектр биологической активности. Основными механизмами действия Препарата Пермиксон являются его антиандрогенные (ингибирование активности 5 $\alpha$ -редуктазы), проапоптотические, антипролиферативные и противовоспалительные свойства. Пермиксон не влияет на выработку простатспецифического антигена и не вызывает побочных эффектов.

НИИ урологии обладает опытом участия в клинических исследованиях эффективности и высоком профиле безопасности препарата Пермиксон с участием около 400 больных.

*Результаты применения препарата Пермиксон у больных СНМП / ДГПЖ.* Исследования проведены на 400 больных ДГПЖ/СНМП (симптомы нижних мочевых путей) и хроническим абактериальным простатитом (ХАП). Показано, что лечение препаратом в дозе 320 мг/сут облегчало симптоматику при ДГПЖ, на что указывает устойчивое и статистически значимое улучшение показателей IPSS и QOL – основных критериев эффективности.

*Уродинамические эффекты препарата Пермиксон.* Было продемонстрировано позитивное его влияние на параметры мочеиспускания – величину Qmax и сексуальной функции по шкале MSF-4. С использованием метода КУДИ зарегистрированы положительные изменения показателей уродинамики у 40% больных: увеличение скорости мочеиспускания, объема мочеиспускания, максимальной цистометрической емкости, снижение градиента Pdet / Qmax и степени обструкции по Schafer.

Морфологические изменения ткани предстательной же-

#### Summary: Our experience in application of hexane extract of *Serenoa Repens* (Permixon) extract in case of chronic prostatitis

A.V. Sivkov, V.N. Sinyuhin, V.V. Prichepa, O.I. Apolihin

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is a common disease among older men, which has a strong effect on their quality of life causing lower urinary tract symptoms (LUTS). Recently, special attention has been paid to the pathogenetic role of chronic inflammation in the pathogenesis of BPH. In connection with this, researchers continue the search for drugs with anti-inflammatory action and suitable for long-term use.

Permixon is a hexane lipidosterol extract of *Serenoa repens*, consisting of a mixture of free and esterified long chain fatty acids, polyprenes and phytosterols. It has specificity and selectivity towards the prostate, and also has a wide range of biological activity due to the large number of ingredients. The Permixon main mechanisms of action are its anti-androgenic (inhibition of 5 $\alpha$ -reductase activity), pro-apoptotic, anti-proliferative and anti-inflammatory properties. Permixon has no effect on the production of prostate-specific antigen and does not cause side effects.

The Research Institute of Urology has experience of participation in clinical studies of the efficacy and safety of the Permixon based on 372 patients.

*The results of the Permixon use in patients with LUTS / BPH.* The prospective study comprised 203 patients with BPH / LUTS. It was shown that 320 mg of drug per day eased the symptoms of BPH what was indicated by a steady and statistically significant improvement in the main criteria for treatment efficacy: 38.6% of IPSS and 32.3% of QOL.

*Urodynamics effects of Permixon.* Its positive effect on urinary parameters was demonstrated. Positive changes in urodynamics parameters were recorded with the help of the KUDI method in 40% of patients: the increase in the speed of urination (25%), in the volume of urination (58.2%), in a maximum cystometric capacity (92.3%), in a decrease in the Pdet / Qmax gradient (16.2 %) and in the degree of obstruction according to Schafer (up to stages II and III).

*Morphological changes in prostate tissue of patients with BPH in case of the Permixon treatment.* We showed the pathogenetic ef-

лезы больных ДГПЖ при лечении препаратом Пермиксон. Патогенетическое действие препарата Пермиксон было показано нами при морфологическом исследовании ткани ПЖ, в ходе которого подтверждено достоверное снижение пролиферативной активности железистых структур, нарастание их атрофии, увеличение стромально-паренхиматозного соотношения и уменьшение воспалительной реакции.

**Результаты применения** Препарата Пермиксон у больных хроническим абактериальным простатитом. Противовоспалительная эффективность Препарата Пермиксон была продемонстрирована в ходе многоцентрового клинического исследования у больных ХАП/СНМП. В нашей работе он показал выраженный симптоматический и противовоспалительный эффект, что сопровождалось уменьшением на 50% числа лейкоцитов в секрете ПЖ, которое носило стойкий характер и после прекращения терапии.

**Заключение.** Наш опыт свидетельствует об эффективности и высоком профиле безопасности применения Препарата Пермиксон при ДГПЖ/СНМП и ХАП

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

fect of Permixon during the morphological study of prostate tissue, where a significant decrease in the proliferative activity of glandular structures, an increase in their atrophy (90%) and in their stroma-parenchyma ratio (93.3%) and also a decrease in the inflammatory response (53.3%) were confirmed.

**The results of the Permixon use in patients with chronic non-bacterial prostatitis (CNBP).** Anti-inflammatory efficacy of Permixon was demonstrated in a multicenter clinical study of 120 patients with CNBP/LUTS. During our work we showed that the drug had a pronounced symptomatic and anti-inflammatory effect, which was accompanied by a 50% decrease in the number of leukocytes in the prostate secret (that had a long-standing effect even after cessation of therapy); by a 63.8% decrease in the total frequency of symptoms; by the improvement of sexual function (by 51.8% decrease in the number of points on the MSF4 scale).

**Conclusion.** Our study demonstrates the efficacy and safety of Permixon use in BPH/LUTS and CNBP.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

- Lee CL, Kuo HC. Pathophysiology of benign prostate enlargement and lower urinary tract symptoms: Current concepts. *Ji Yi Xue Za Zhi* 2017;29(2):79-83. doi: 10.4103/tcmj.tcmj\_20\_17.
- Van Asseldonk B, Barkin J, Elterman DS. Medical therapy for benign prostatic hyperplasia: a review. *Can J Urol* 2015; 22 (Suppl 1):7-17.
- Kahokehr A, Vather R, Nixon A, Hill AG. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int* 2013;111(2):304-311. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11559.x
- Minciullo PL, Inferrera A, Navarra M, Calapai G, Magno C, Gangemi S. Oxidative stress in benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *Urol Int* 2015; 94:249-254. doi:10.1159/000366210
- Barron R, Campbell UA. Online survey of benign prostatic hyperplasia treatment and compliance. *J Med Econ* 2007;10(1):1-15. <https://doi.org/10.3111/200710001015>
- Cornu JN, Cussenot O, Haab F, Lukacs B. A widespread population study of actual medical management of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia across Europe and beyond official clinical guidelines. *Eur Urol* 2010;58:450-6. doi:10.1016/j.eururo.2010.05.045
- Lukacs B, Cornu JN, Aout M, Tessier N, Hodee C, Haab F, et al. Management of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia in real-life practice in France: a comprehensive population study. *Eur Uro* 2013;64:493-501. doi:10.1016/j.eururo.2013.02.026
- Habib, FK. Serenoa repens: the scientific basis for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Uro Suppl* 2009;8(13):887-893. doi: 10.1016/j.eursup.2009.11.005
- Gandaglia G, Zaffuto E, Fossati N, Cucchiara V, Mirone V, Montorsi F, et al. The role of prostatic inflammation in the development and progression of benign and malignant diseases. *Curr Opin Urol* 2017, 27:99-106. doi:10.1097/MOU.0000000000000369
- Silvestri I, Cattarino S, Aglianò AM, Nicolazzo Ch, Scarpa S, Salciccia S, et al. Effect of Serenoa repens (PermixonW) on the expression of inflammation-related genes: analysis in primary cell cultures of human prostate carcinoma. *J Inflamm (Lond)* 2013;10:11. doi: 10.1186/1476-9255-10-11
- Petrangeli E, Lenti L, Buchetti B, Chinzari P, Sale P, Salvatori L, et al. Lipido-Sterolic Extract of Serenoa repens (LSEsr, Permixon) treatment affects human prostate cancer cell membrane organization. *J Cell Physiol* 2009 ;219: 69-76. doi: 10.1002/jcp.21648
- Сивков А.В. Пермиксон: механизм действия, клиническая эффективность и место в лечении ДГПЖ. В кн.: Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. [Под ред. Н.А. Лопаткина]. М.; 1999. 117-133.
- Пытель Ю.А., Лопаткин Н.А., Горюловский Л.М., Винаров А.З, Сивков А.В., Медведев А.А. Результаты долгосрочного применения препарата Пермиксон у больных с симптомами нарушения функции нижних мочевых путей, обусловленными доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Урология* 2004;2:3-7.
- Gravas S, Cornu JN, Drake MJ, Gacci M, Gratzke C, Herrmann TRW, et al. EAU Guide-lines. Management of non-neurogenic male LUTS. URL: <http://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/>.

## ЛИТЕРАТУРА

15. Gerber GS, Zagaja GP, Bales GT, Chodak GW, Contreras BA. Saw palmetto (*Serenoa repens*) in men with lower urinary tract symptoms: effects on urodynamic parameters and voiding symptoms. *Urology* 1998;51(6):1003-1007
16. Медведев А.А. Экстракты *Serenoa repens* в лечении больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы: дис. ... канд. мед. наук. М., 2001. 1-146 с.
17. Сивков А.В., Кудрявцев Ю.В., Медведев А.А., Разумов С.В., Кочетов С.А. Морфологические изменения в ткани предстательной железы больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы при лечении препаратом Пермиксон. *Урология* 2004;(5):10-16.
18. Руководство по урологии. [Под ред. Н.А. Лопаткина]. М.: Медицина, 1998, Т.3. С. 368-522.
19. Лопаткин Н.А., Аполихин О.И., Сивков А.В., Аляев Ю.Г., Комяков Б.К., Журавлев В.Н и др. Результаты мультицентрового исследования экстракта *Serenoa repens* (Пермиксон) у больных хроническим абактериальным простатитом. *Урология* 2007;(5):1-7
20. Plosker GL, Brogden RN. *Serenoa repens* (Permixon). A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in benign prostatic hyperplasia. *Drugs Aging*. 1996;9(5):379-95. doi: 10.2165/00002512-199609050-00008
21. Ощепков В.И., Дарий Е.В., Сивков А.В. Стандартизированная оценка симптомов хронического простатита. В кн.: Вопросы андрологии в урологии. М.; 2000. С. 100—109
22. Marquis P, Marrel A. Reproducibility and clinical and concurrent validity of the MSF-4: a four-item male sexual function questionnaire for patients with benign prostatic hyperplasia. *Value Health* 2001;4 (4):335-43. doi:10.1046/j.1524-4733.2001.44021.x
23. Vela-Navarrete R., Alcaraz A., Rodrigues-Antolin A., Minana Lopez B, Fernández-Gómez JM, Angulo JC, et al. Efficacy and safety of a hexanic extract of *Serenoa repens* (Permixon) for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *BJU Int* 2018;122(6):1049-1065. doi: 10.1111/bju.14362
24. Al-Shukri SH, Deschaseaux P, Kuzmin IV, Amdiy RR. Early urodynamic effects of the lipido-sterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) in patients with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2000;3(3):195-199. doi: 10.1038/sj.pcan.4500477
25. Maccagnano C, Brigant A, Teillac P, Schulman C, Francesco Montorsi et al, A Critical Analysis of Permixon™ in the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Due to Benign Prostatic Enlargement *Eur Urol Suppl* 2006;5(4): 430–440. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eursup.2006.02.006>
26. Tewari AK, Stockert JA, Yadav SS, Yadav KK, Khan I. Inflammation and prostate cancer. Chapter 3. in Cell and Molecular biology of prostate cancer. [Ed. Schatten H.]. Springer International Publishing AG: 2018, p. 41-65.].
27. Latil A, Pétrissans MT, Rouquet J, Robert G de la Taille A. Effects of hexanic extract of *Serenoa repens* (permixon® 160 mg) on inflammation biomarkers in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 2015;75(16):1857–1867. doi: 10.1002/pros.23059
28. Gravas S., Samarinas M., Zacharouli K., Tzortis V., Koukoulis G., Melekos M. The effect extract of *Serenoa repens* on prostatic inflammation: results from a randomized biopsy study. *World J Urol* 2018 Jul 19. doi: 10.1007/s00345-018-2409-1.
29. Reisiigi AE, Pointner J, Obwexer S, Djavan B. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome recurrence after initial effective phytotherapeutic treatment. *J Urol* 2005;173(4):30. doi: 10.1016/S0022-5347(18)34376-3
30. Giulianelli R, Pecoraro S, Sepe G, Leonardi R, Gentile BC, et al. Multicentre study on the efficacy and tolerability of an extract of *Serenoa repens* in patients with chronic benign prostate conditions associated with inflammation. *Arch Ital Urol Androl* 2012;84(2):94-8.

## REFERENCES (12-13, 16-19, 21)

12. Sivkov A.V. Permixon: mekhanizm deystviya, klinicheskaya effektivnost' i mesto v lechenii DGPZH. V kn.: Dobrokachestvennaya giperplaziya predstatel'noy zhelezy. [Pod red. N.A. Lopatkina]. M.; 1999. 117—133. (In Russian)
13. Pytel' YU.A., Lopatkin N.A., Gorilovskiy L.M., Vinarov A.Z., Sivkov A.V., Medvedev A.A. Rezul'taty dolgosrochnogo primeneniya preparata Permixon u bol'nykh s simptomami narusheniya funktsii nizhnikh mochevykh putey, obuslovlennymi dobrokachestvennoy giperplaziyey predstatel'noy zhelezy. *Urologiya* 2004;2:3-7. (In Russian)
16. Medvedev A.A. Ekstrakty *Serenoa repens* v lechenii bol'nykh dobrokachestvennoy giperplaziyey predstatel'noy zhelezy: dis. ... kand. med. nauk. M., 2001. 1-146 с. (In Russian)
17. Sivkov A.V., Kudryavtsev YU.V., Medvedev A.A., Razumov S.V., Kочетов С.А. Морфологические изменения в ткани предстательной железы больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы при лечении препаратом Пермиксон. *Урология* 2004;(5):10-16. (In Russian)
18. Руководство по урологии. [Под ред. Н.А. Лопаткина]. М.: Медицина, 1998, Т.3. С. 368-522. (In Russian)
19. Лопаткин Н.А., Аполихин О.И., Сивков А.В., Аляев Ю.Г., Комяков Б.К., Журавлев В.Н и др. Резул'tаты мультицентрового исследования экстракта *Serenoa repens* (Пермиксон) у больных хроническим абактериальным простатитом. *Урология* 2007;(5):1-7 (In Russian)
21. Ощепков В.И., Дарий Е.В., Сивков А.В. Стандартизированная оценка симптомов хронического простатита. В кн.: Вопросы андрологии в урологии. М.; 2000. С. 100—109 (In Russian)