

MINERVA

UROLOGICA E
NEFROLOGICA

VOL. 64 · N.2 · GIUGNO 2012

**РОЛЬ ПРОКСЕЛАНУ (PROXELAN)
У ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОГО ПРОСТАТИТУ.
РЕЗУЛЬТАТИ РАНДОМІЗОВАНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ.**

G. GALEONE, R. SPADAVECCHIA, M.T. BALDUCCI, V. PAGLIARULO



E D I Z I O N I · M I N E R V A · M E D I C A

PUBBLICAZIONE PERIODICA TRIMESTRALE - POSTE ITALIANE S.P.A. - SPED. IN A. P.D.L. 353/2003 (CONV. IN L. 27/02/2004 N° 46) ART. 1, COMMA 1, DCB/CN - ISSN 0393-2249 TAXE PERÇUE

Роль Прокселану (Proxelan) у лікуванні хронічного простатиту

Результати рандомізованого дослідження

Дж. ГАЛЕОНЕ¹, Р. СПАДАВЕККЬЯ¹, М.Т. БАЛЬДУЧЧІ², В. ПАГЛІАРУЛО¹

РОЛЬ ПРОКСЕЛАНУ (PROXELAN) У ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОГО ПРОСТАТИТУ. РЕЗУЛЬТАТИ РАНДОМІЗОВАНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

Мета. Запальні захворювання передміхурової залози є однією з найбільш складних проблем для чоловіків репродуктивного віку від 20 до 50 років. Антибіотики вважаються золотим стандартом у лікуванні як бактеріального (категорія II-NIH), так і небактеріального простатиту (категорія III-NIH). Проте, антибіотики слід поєднувати з іншими методами лікування, спрямованими на зменшення інтенсивності симптомів та забезпечення кращої якості життя. У цьому дослідженні ми прагнули перевірити ефективність взятих разом антибіотиків та лікарського засобу Прокселан (Proxelan) супозиторіїв.

Методи. Починаючи з січня 2011 року, ми проводили рандомізоване контрольоване дослідження, залучивши 60 пацієнтів, хворих на бактеріальний та небактеріальний хронічний простатит, які були поділені на дві групи. Пацієнти групи А отримували тільки антибіотики протягом 28 днів; пацієнти групи В отримували антибіотики + Прокселан також протягом 28 днів. Перед рандомізацією, усі пацієнти здавали аналіз сечі (проба Meyers-Stamey) та заповнювали анкети IPSS та NIH-CPSI. Це ж вони зробили через 60 та 120 днів після рандомізації. Мікробіологічна та клінічна ефективність порівнювалися за допомогою спеціального статистичного аналізу.

Результати. Дані були отримані від 29 пацієнтів з групи А та 31 з групи В. Були виявлені незначні побічні ефекти, які в жодному разі не могли послужити

¹ Відділення урології та андрології
Департамент швидкої медичної допомоги
та трансплантації органів (DETO)
Університет Барі «Альдо Моро», м. Барі, Італія
² Епідеміологічна обсерваторія регіону Апулія
Університет Барі «Альдо Моро», м. Барі, Італія

причиною переривання дослідження. На початку дослідження, 68,3% від загальної кількості пацієнтів мали позитивний результат проби Meyers-Stamey. З мікробіологічної точки зору, сам по собі Прокселан не показав кращих результатів, ніж антибіотики (BP)=0,9; (IR) 0,3-2,8; P=0,46. Згідно із відповідями, наданими в анкетах NIH-CPSI, пацієнти групи В показали кращі результати і через 2 місяці (BP: 2,8; 95% ДІ 1,2-4,1; P=0,017), і через 4 місяці (BP: 1,67; 95% ДІ 0,9-2,9; P=0,04). Згідно з анкетами IPSS, через 2 місяці після початку дослідження пацієнти групи А мали імовірність розладів сечовипускання у 2 рази вище, ніж у пацієнтів групи В (BP: 1,9; 95% ДІ 1,0-3,5; P=0,028). І хоча Прокселан покращив результати IPSS вже через 4 місяці, ця різниця не досягла рівня статистичної значущості.

Висновок. Порівняно з антибіотиками, поєднання антибіотиків та Прокселану покращує як симптоми, пов'язані із хронічним простатитом, так і симптоми розладів сечовипускання, проте мікробіологічні результати не відрізняються. Для підтвердження наших результатів та пояснення механізму терапевтичної дії Прокселану необхідне проведення подальших досліджень.

Ключові слова: простатит, фітотерапія, антибактеріальні препарати.

Відповідальний автор: В. Пагліаруло, Відділення урології та андрології, Департамент швидкої медичної допомоги та трансплантації органів (DETO), Університет Барі «Альдо Моро», П'яцца Дж. Чезаре 11, 70124 Барі, Італія.
E-mail: vpagliarulo@urologia.uniba.it

Запальні захворювання передміхурової залози є однією з найбільш складних проблем для

чоловіків репродуктивного віку від 20 до 50 років. Простатит має значний вплив на соціальне життя та індивідуальні потреби людини, а також впливає на фертильність та якість життя людей, що страждають на цю хворобу. Тільки з 1995 року, на Консensusній конференції (м. Бетесда, Вірджинія) Національного інституту здоров'я (НИН) було змінено підхід до захворювання простатиту, затверджено відповідну класифікацію та прийнято Індекс симптомів хронічного простатиту Національного інституту здоров'я (НИН-CPSI) ¹ шляхом створення та затвердження анкети для оцінки масштабів проблеми. Сьогодні цей інструментарій дозволяє нам правильно проводити клінічні дослідження, визначати ефективність конкретних методів лікування і, нарешті, подолати простатит, на підставі фактичних даних.

Хронічний бактеріальний простатит (ХБП, категорія II-НИН) діагностується у пацієнтів із хронічним запаленням простати, які страждають на повторні епізоди симптоматичної бактеріурії. Простатит, що належить до категорії III-НИН, навпаки, є таким типом хронічного простатиту, який характеризується відсутністю бактерій. В обох випадках симптоматика збігається, а міжнародні директиви пропонують однаковий підхід до їх лікування ². Згідно з Європейською асоціацією урологів (EAU), для цих двох категорій антибіотикотерапія є золотим стандартом. Однак, щоб гарантувати ерадикацію бактерій, необхідне довготривале лікування та ретельний мікробіологічний моніторинг. Все ж, тривале застосування антибіотиків може призвести до несприятливих наслідків, таких як розвиток бактеріальної резистентності та проблем зі шлунково-кишковим трактом ³. Окрім ерадикації бактерій, першочерговою метою лікування хронічного простатиту (ХП) є послаблення клінічної картини та симптомів, а також, як наслідок, поліпшення якості життя ⁴. Застосування фітотерапії для полегшення симптомів ХП набуває популярності з кількох причин, серед яких дуже високий профіль безпеки ⁵, відмінна прихильність пацієнтів до такого роду терапії ⁶ та, насамкінець, неефективність стандартних методів лікування ⁷.

Речовини та рослинні екстракти, що містяться у лікарському засобі Прокселан супозиторії, є відомими безпечними речовинами, які зазвичай використовуються у нутрицевтиці. Гіалуронова

кислота є основним анатомо-функціональним елементом сполучної тканини. На ендogenous рівні вона затримує воду у позаклітинному матриксі, сприяючи утворенню плівки, яка має подвійну функцію: зволоження та захист слизових оболонок ⁸. У щитолиснику азійському (*Centella asiatica*) в основному містяться сапоніни та тритерпенові кислоти. Загальна тритерпенова фракція центелли (ФТТСА) представляє селективний тропізм відносно сполучної тканини, де має тонізуючий та трофічний ефект на судинні структури ⁹. Олії, витягнуті з насіння гарбуза (*Cucurbita Pepo*), містять жирні кислоти, стерини, токофероли та іони (серед яких селен) з сильною антиоксидантною активністю ¹⁰. Безсмертник (*Helichrysum angustifolium*) характеризується заспокійливими та знеболювальними властивостями ¹¹. Босвелія (*Boswellia serrata*) застосовується як внутрішньо, так і зовнішньо завдяки своїм анальгетичним, в'язучим та кровоспинним властивостям: застосовується для поліпшення загальної картини, що характеризується конгестією та подальшим місцевим запаленням з причини застою рідин ¹².

Основною метою цього дослідження є оцінка профілю безпеки та ефективності речовин, що містяться у Прокселані, порівняно з антибіотикотерапією у пацієнтів, хворих на хронічний простатит категорій II та III-НИН. З цієї метою було проведено рандомізоване дослідження.

Матеріали та методи

Проект дослідження

Починаючи з січня 2011 року, усі пацієнти клініки урології цієї лікарні розглядалися для участі у цьому проспективному дослідженні. Для відбору були запроваджені такі критерії: чоловіки віком від 18 років; наявність симптомів хронічного простатиту протягом принаймні трьох місяців відповідно до основних принципів EAU; відсутність супутніх захворювань, що потребують довготривалої імуносупресивної або протизапальної терапії; відсутність супутніх анатомічних аномалій сечовивідних шляхів. Задовольнивши описані вище критерії та підписавши письмову інформовану згоду, пацієнти отримали урологічний анамнез, заповнили складені

італійською мовою анкети IPSS (Міжнародна шкала оцінки простатичних симптомів)¹³ та NIH-CPSI¹⁴, а також один і той же уролог взяв у них пробу Meyers-Stamey (аналіз сечі) згідно із процедурою, встановленою ЄАУ². Усі зразки були направлені та досліджені в одній лабораторії мікробіології у лікарні м. Барі, Італія. Після отримання результатів аналізів на бакпосів, були виключені пацієнти із позитивними результатами на *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealiticum*, *Neisseria gonorrhoeae*, віруси простого герпесу (ВПГ 1/2) та вірус папіломи людини (ВПЛ). Насамкінець, підходящі пацієнти пройшли просту рандомізацію зі співвідношенням 1:1 та були розподілені у дві групи лікування: група А, виключно антибіотикотерапія; група В, антибіотикотерапія у комбінації з Прокселаном. Рандомізація була завершена 3 серпня відбором 65 підходящих пацієнтів.

Лікування

Початок лікування був запланований на наступний день після рандомізації. Для пацієнтів із позитивним результатом проби Meyers-Stamey, антибіотикотерапія обиралася згідно із антибіотикограмою. У разі чутливості, перевага надавалася антибіотику левофлоксацин. Усі пацієнти із негативним результатом проби Meyers-Stamey також отримували лікування левофлоксацином. Пацієнти отримували: левофлоксацину у дозі 500 мг один раз на добу, ампіциліну у дозі 1000 мг два рази на добу, котримоксазолу у дозі 60 мг два рази на добу. У всіх випадках лікування антибіотиками тривало не більше 28 днів.

Пацієнти групи В отримували антибіотикотерапію згідно з зазначеною вище процедурою у комбінації з Прокселаном по одному ендоректальному супозиторию на день протягом 28 днів.

Не було необхідності вводити пацієнтам групи А препарат плацебо у якості альтернативи препарату Прокселан.

Моніторинг

Деяким пацієнтам-учасникам дослідження був призначений графік моніторингу, який передбачав перше призначення простої консультації через 30 днів після рандомізації (завершення лікування). На другій консультації через 60 днів після рандомізації та третій та останній консультації через 120 днів після рандомізації, усім пацієнтам необхідно було знову заповнити анкети IPSS та NIH-CPSI та здати пробу Meares-Stamey.

Будь-які несприятливі результати, повідомлені дослідником спонтанно або у встановленому порядку, записувалися та реєструвалися.

Статистичні аналізи

Усі зібрані дані були організовані у бази даних і оброблялися за допомогою програмного забезпечення Epi-Info 3.3. Аналіз X-2 використовувався для оцінки співвідношення між анкетами IPSS і NIH-CPSI та іншими параметрами. Тест Фішера використовувався для оцінки значення інших статистичних аналізів. Статистична значущість заснована на значеннях $P < 0,05$. Усі зареєстровані P -значення є білатеральними.

Результати

На початку серпня 2011 року було відібрано та рандомізовано всього 65 пацієнтів. З них 5 пацієнтів (3 з групи А та 2 з групи В) вибули у ході моніторингу та були виключені з дослідження. У цілому, було зібрано та оброблено дані по 60 пацієнтам (29 з групи А та 31 з групи В). Обидві популяції були однаковими за розміром вибірки, середнім віком, антибіотиком, що використовувався, відсотком пацієнтів із позитивним результатом на бакпосів на передлікувальному етапі, середніми значеннями NIH-CPSI та IPSS на передлікувальному етапі ($P > 0,05$ у будь-якому випадку) (таблиця I). Побічні ефекти були мінімальними і в жодному разі не могли призвести до переривання або припинення лікування. Останнє було завершено протягом періоду, встановленого для 100 % випадків.

Таблиця І. — Таблиця подібності.

Основні характеристики	Сукупно N	Антибіотик N	Антибіотик + Прокселан N
Кількість пацієнтів	60	29	31
Середній вік (років)	48	47	48
Тип антибіотику			
Левофлоксацин	46	22	24
Інше	14	7	7
Позитивність проби Stamey на перед-лікувальному етапі (%)	41 (100)	20 (69,0)	21 (67,7)
NIH-CPSI на передлікувальному етапі (серед. значення)	13,07	13,37	12,77
IPSS на передлікувальному етапі (серед. значення)	12,41	11,66	13,16

Усі значення при $P > 0,05$

NIH-CPSI: Індекс симптомів хронічного простатиту Національного інституту здоров'я;

IPSS: Міжнародна шкала оцінки простатичних симптомів

Мікробіологічні результати

68,3 % (41/60) загальної популяції продемонстрували позитивний результат проби Meares-Stamey на початку дослідження. Левофлоксацин призначався як антибіотик першого вибору у 76,6 % випадках (46/60) в однаковій кількості для обох груп. Повторні проби Meares-Stamey через 2 та 4 місяці після рандомізації показали такі результати: 34,4 % та 44,8 % у групі А, 32,2 % та 51,6 % у групі В, відповідно через 2 та 4 місяці. З мікробіологічної точки зору, Прокселан не виявився більш ефективним, ніж лікування одними антибіотиками (відносний ризик [ВР]=0,9; довірчий інтервал [ДІ] 0,3-2,8; $P=0,46$). Однак, спостерігався зв'язок між похилим віком (>65 років) та ризиком рецидиву через 4 місяці тільки у пацієнтів, які приймали виключно антибіотики ($X^2 P=0,025$).

Показники IPSS та NIH-CPSI

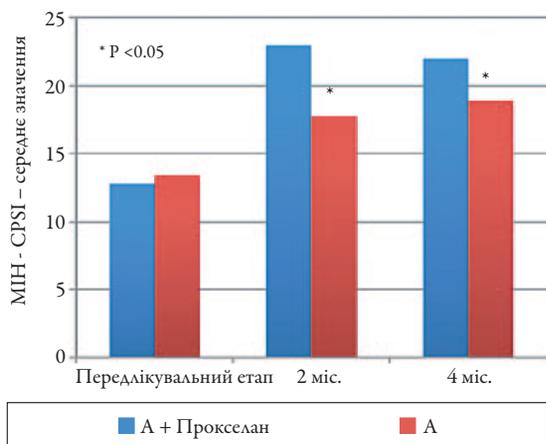
Згідно з відповідями, отриманими з анкет NIH-CPSI до початку лікування, через 2 та 4 місяці спостерігалось статистично значуще поліпшення показників як у загальній популяції, так і в окремих групах ($P < 0,001$). У симптомах, повідомлених через 2 та 4 місяці, відмінностей, навпаки, не спостерігалось. У підсумку, група пацієнтів, які лікувались Прокселаном у

комбінації з антибіотиком, показала кращі результати у порівнянні з пацієнтами групи А як на моніторингу через 2 місяці (ВР: 2,8; 95% ДІ 1,2- 4,1; $P=0,017$), так і на моніторингу через 4 місяці (ВР: 1,67; 95% ДІ 0,9-2,9; $P=0,04$) (графік 1).

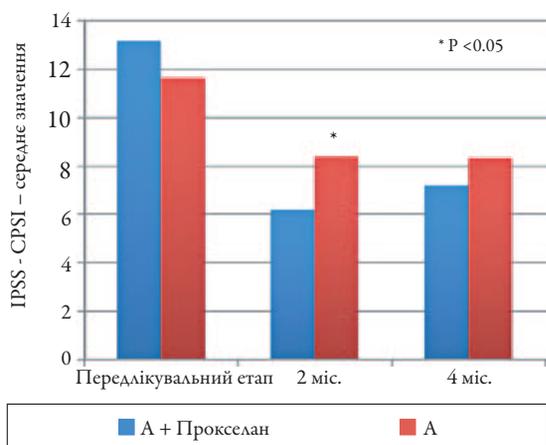
Згідно з відповідями, отриманими з анкет IPSS до початку лікування, через 2 та 4 місяці спостерігалось статистично значуще поліпшення показників як у загальній популяції, так і в окремих групах ($P < 0,001$). У симптомах, повідомлених через 2 та 4 місяці, відмінностей навпаки, не спостерігалось. У підсумку, пацієнти, які лікувались виключно антибіотиками, через 2 місяці мали удвічі більшу вірогідність виникнення сечових розладів (ВР: 1,9; 95% ДІ 1,0-3,5; $P=0,028$). Хоча використання Прокселану і поліпшило показники IPSS вже через 4 місяці, ця різниця не досягла рівня статистичної значущості (графік 2).

Обговорення результатів

Застосування препаратів групи фторхінолонів значно покращило результати лікування хронічного простатиту, завдяки яким ерадикація досягається за короткі терміни у 80% випадках 15. Насправді, використання фторхінолонів у якості антибіотиків першого вибору для лікування бактеріального простатиту широко



Графік 1. — Середнє значення NIH – CPSI.



Графік 2. — Середнє значення IPSS.

практикується^{2, 16}. Крім того, більша частина популяції пацієнтів, що страждають на хронічний простатит, має бактерії у простатичному секреті та демонструє негативні результати аналізу сечі. Підставою застосування антибіотиків для лікування цієї категорії простатиту (NIH-III) є те, що у деяких випадках бактеріальна інфекція не може бути виявлена за допомогою загальноприйнятих методів. Слід зазначити, що різноманітні клінічні дослідження демонструють відмінні результати використання антибіотиків у пацієнтів з небактеріальним простатитом^{17, 18}. Для таких пацієнтів лікування антибіотиками, що проводиться з метою уточнення діагностики, є обґрунтованим.

Проте, безперервне лікування цього захворювання часто має загрозу появи рецидивів,

що характеризуються відновленням клінічної картини¹⁹. Насправді, хоча антибіотик і відіграє вирішальну роль, часто він має супроводжуватися іншими терапевтичними рішеннями, спрямованими на поліпшення симптомів та якості життя пацієнтів. З цієї причини, дуже популярною стає фітотерапія. У рамках одного рандомізованого пілотного дослідження, кверцетин та куркумін, додані до антибіотикотерапії пруліфлосацином, статистично і клінічно показали значні переваги у порівнянні з пацієнтами, які отримували монотерапію антибіотиком²⁰. Рандомізовані дослідження показали, що використання *Serenoa repens*, окремо та у поєднанні з іншими природними екстрактами, може поліпшити симптоми, пов'язані як із доброякісною гіпертрофією передміхурової залози, так і з хронічним простатитом²¹. Крім того, доведено, що комбінація декількох фітопрепаратів є більш ефективною, ніж прийом окремих природних екстрактів для лікування симптомів хронічного бактеріального та/або небактеріального простатиту²².

Метою нашого дослідження є оцінка клінічної ефективності комбінації антибіотикотерапії та суміші рослинних екстрактів у формі супозиторіїв. Речовини, що містяться у препараті Прокселан супозиторії, мають заспокійливу та пом'якшувальну дію на слизову оболонку аноректальної зони при застійних запальних явищах. Однак, це перше дослідження, покликане оцінити вплив цих речовин у хворих із запальними захворюваннями передміхурової залози. Результати проведеного дослідження показали високий відсоток можливості виникнення мікробіологічного рецидиву через 2 та, передусім, через 4 місяці після початку лікування. Цей невтішний висновок може бути наслідком відносно короткого періоду прийому антибіотику або розвитку резистентних штамів у популяції пацієнтів, які раніше лікувалися антибіотиками, у 63,3% випадках (38/60). Хоча використання Прокселану не поліпшило мікробіологічну ерадикацію, відповіді, отримані з конкретних анкет, підтверджують велику клінічну ефективність у порівнянні з просто антибіотикотерапією, як у короткостроковій, так і середньостроковій перспективі. Дійсно, пацієнти групи В, в цілому, повідомляють

про покращення якості життя та статистично значуще поліпшення розладів сечовипускання у порівнянні з пацієнтами групи А. Цей результат, імовірно, досягається завдяки протизастійній та пом'якшувальній дії деяких рослинних екстрактів, що містяться у препараті, а також завдяки заспокійливим речовинам, що послабляють біль, який виникає через запалення.

Застосування фітопрепаратів на сьогоднішній день залишається спірним питанням через відсутність достатніх доказів їх ефективності, зокрема через відсутність рандомізації у плануванні досліджень²³. Це дослідження є рандомізованим та проспективним, однак, має свої обмеження. По-перше, популяція є обмеженою, оскільки це дослідження слід розглядати як експериментальне. Крім того, відсутність плацебо та розподілення пацієнтів по групам не сліпим методом може призвести до викривлення результатів. Насамкінець, використання суміші природних екстрактів, що входять до складу препарату Прокселан, не дозволяє нам визначити більш ефективну речовину, що має терапевтичний ефект.

Висновки

У підсумку, лікування антибіотиками у комбінації з лікарським препаратом Прокселан супозиторії викликає поліпшення симптомів, пов'язаних як із хронічним простатитом, так із розладами сечовипускання. Майбутні дослідження, окрім того, що підтвердять наші дані, продемонструють механізм терапевтичної дії Прокселану.

Анотація

Мета. Запальні захворювання передміхурової залози є однією з найбільш складних проблем для чоловіків репродуктивного віку від 20 до 50 років. Антибіотикотерапія вважається золотим стандартом у лікуванні як бактеріального (категорія II-НІН), так і небактеріального простатиту (категорія III-НІН). Проте, антибіотики слід поєднувати з іншими видами лікування, спрямованими на зменшення інтенсивності симптомів та забезпечення кращої якості життя. У цьому дослідженні ми прагнули перевірити ефективність лікарського засобу Прокселан (Proxelan) супозиторії у комбінації з антибіотикотерапією.

Методи. Починаючи з січня 2011 року, ми проводили рандомізоване контрольоване дослідження, залучивши 60 пацієнтів, хворих на бактеріальний та небактеріальний хронічний простатит, які були поділені на дві групи. Пацієнти групи А отримували тільки антибіотики протягом 28 днів; пацієнти групи В отримували антибіотики + Прокселан також протягом 28 днів. Перед рандомізацією, усі пацієнти здавали аналіз сечі (проба Meyers-Stamey) та заповнювали анкети IPSS та NIH-CPSI. Це ж вони зробили через 60 та 120 днів після рандомізації. Мікробіологічна та клінічна ефективність порівнювалися за допомогою спеціального статистичного аналізу.

Результати. Дані були отримані від 29 пацієнтів з групи А та 31 з групи В. Були виявлені незначні побічні ефекти, які в жодному разі не могли послужити причиною переривання або зупинення дослідження. На початку дослідження, 68,3% від загальної кількості пацієнтів мали позитивний результат проби Meyers-Stamey. З мікробіологічної точки зору, сам по собі Прокселан не показав кращих результатів, ніж антибіотикотерапія (ВР)=0,9; (ІР) 0,3-2,8; P=0,46. Згідно з відповідями, наданими в анкетах NIH-CPSI, пацієнти групи В показали кращі результати і через 2 місяці (ВР: 2,8; 95% ДІ 1,2-4,1; P=0,017), і через 4 місяці (ВР: 1,67; 95% ДІ 0,9-2,9; P=0,04). Згідно з анкетами IPSS, через 2 місяці після початку дослідження пацієнти групи А мали імовірність розладів сечовипускання у 2 рази вище (ВР: 1,9; 95% ДІ 1,0-3,5; P=0,028). І хоча Прокселан покращив результати IPSS вже через 4 місяці, ця різниця не досягла рівня статистичної значущості.

Висновки. Порівняно з антибіотикотерапією, поєднання антибіотиків та препарату Прокселану супозиторії покращує як симптоми, пов'язані з хронічним простатитом, так і симптоми розладів сечовипускання. Для підтвердження наших результатів та пояснення механізму терапевтичної дії Прокселану необхідне проведення подальших досліджень.

Ключові слова: простатит, фітотерапія, антибактеріальні препарати.

Список літератури

1. Litwin MS, McNaughton-Collins M, Fowler FJ Jr, Nickel JC, Calhoun EA, Pontari MA *et al.* The National Institutes of Health. Chronic Prostatitis Symptom Index: development and validation of a new outcome measure. *Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. J Urol* 1999;162:369-75.
2. Naber KG, Bergman B, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Lobel B *et al.* Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. *Eur Urol* 2001;40:576-88.
3. Lee YS, Han CH, Kang SH, Lee SJ, Kim SW, Shin OR *et al.* Synergistic effect between catechin and ciprofloxacin on chronic bacterial prostatitis rat model. *Int J Urol* 2005;12:383-9.
4. Magri V, Trinchieri A, Pozzi G, Restelli A, Garlaschi MC, Torresani E *et al.* Efficacy of repeated cycles of combination therapy for the eradication of infecting organisms in chronic bacterial prostatitis. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29:549-56.
5. Wilt T, Mac Donald R, Ishani A, Rutks I, Stark G. Cernilton for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001042.
6. Vanderhoof JA. Probiotics: future directions. *Am J Clin Nutr* 2001;73:1152S-5S.
7. Shoskes DA. Phytotherapy in chronic prostatitis. *Urology* 2002;60:35-7.
8. King SR, Hickerson WL, Proctor KG. Beneficial actions of exogenous hyaluronic acid on wound healing. *Surgery* 1991;109:76-84.
9. Cravotto G, Boffa L, Genzini L, Garella D. Phytotherapeutics: an evaluation of the potential of 1000 plants. *J Clin Pharm Ther* 2010;35:11-48.
10. Tarhan L, Kayali HA, Urek RO. In vitro antioxidant properties of Cucurbita pepo L. male and female flowers extracts. *Plant Foods Hum Nutr* 2007;62:49-51.
11. Schinella GR, Tournier HA, Prieto JM, Mordujovich de Buschiazzo P, Rios JL. Antioxidant activity of anti-inflammatory plant extracts. *Life Sci* 2002;70:1023-33.
12. Langmead L, Rampton DS. Review article: complementary and alternative therapies for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:341-9.
13. Giubilei G, Mondaini N, Crisci A, Raugeri A, Lombardi G, Travaglini F *et al.* The Italian version of the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index. *Eur Urol* 2005;47:805-11.
14. Badia X, Garcia-Losa M, Dal-Re R. Ten-language translation and harmonization of the International Prostate Symptom Score: developing a methodology for multinational clinical trials. *Eur Urol* 1997;31:129-40.
15. Wagenlehner FM, Naber KG, Bschiepfer T, Brähler E, Weidner W. Prostatitis and male pelvic pain syndrome: diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106:175-83.
16. Wagenlehner FM, Weidner W, Naber KG. Therapy for prostatitis, with emphasis on bacterial prostatitis. *Exp Opin Pharmacother* 2007;8:1667-74.
17. De la Rosette JJMC, Hubregste MR, Meuleman EJH, Stolk-Engelaar MVM, Debruyne FMJ. Diagnosis and treatment of 409 patients with prostatitis syndromes. *Urology* 1993;41:301-7.
18. Ohkawa M, Yamaguchi K, Tokunaga S, Nakashima T, Shoda R. Antimicrobial treatment for chronic prostatitis as a means of defining the role of Ureaplasma urealyticum. *Urol Int* 1993;51:129-32.
19. Naber KG and European Lomefloxacin Prostatitis Study Group: Lomefloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis. *Int J Antimicrob Agents* 2002;20:18-27.
20. Cai T, Mazzoli S, Bechi A, Addonisio P, Mondaini N, Pagliai RC *et al.* Serenoa repens associated with Urtica dioica (ProstaMEV) and curcumin and quercetin (FlogMEV) extracts are able to improve the efficacy of prulifloxacin in bacterial prostatitis patients: results from a prospective randomised study. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33:549-53.
21. Bonvissuto G, Minutoli L, Morgia G, Bitto A, Polito F, Irrera N *et al.* Effect of Serenoa repens, lycopene, and selenium on proinflammatory phenotype activation: an in vitro and in vivo comparison study. *Urology* 2011;77:248.e9-16.
22. Morgia G, Mucciardi G, Gali A, Madonia M, Marchese F, Di Benedetto A *et al.* Treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome category IIIa with serenoa repens plus selenium and lycopene (Profluss®) versus S. repens alone: an Italian randomized multicenter-controlled study. *Urol Int* 2010;84:400-6.
23. Shoskes DA, Hakim L, Ghoniem G, Jackson CL. Long-term results of multimodal therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol* 2003;69:1406-10.