

Консервативная терапия в лечении больных урологического профиля

Современные возможности медикаментозного лечения наиболее актуальных заболеваний в области урологии и андрологии стали центральной темой обсуждения на научном симпозиуме «Уроандрология: стандарты и индивидуальный подход», организованном при поддержке компании «Астеллас» в рамках конгресса Ассоциации урологов Украины, проходившего 18-20 июня в г. Киеве.

Открыл заседание заведующий кафедрой урологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, заведующий отделом воспалительных заболеваний ГУ «Институт урологии НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Сергей Петрович Пасечников, который затронул проблему антибиотикотерапии неосложненных инфекций мочевых путей (ИМП).



Выступающий отметил, что в настоящее время ИМП относятся к наиболее распространенным заболеваниям в амбулаторной и госпитальной практике и поражают преимущественно женщин в силу анатомо-физиологических особенностей строения мочевыводящих путей женского организма. Кроме этого,

инфекционно-воспалительный процесс при ИМП имеет склонность к переходу в хроническую рецидивирующую форму и вызывает значительное снижение качества жизни больных. Согласно результатам исследования ARES (2006) при неосложненных ИМП чаще всего обнаруживается монокультура возбудителя (96%). Ведущим патогеном в данном случае является *E. coli* (77%), а также ряд других микроорганизмов (*S. saprophyticus* – 4%, *K. pneumoniae* – 3,5%, *P. mirabilis* – 3%).

Рациональная терапия ИМП преследует несколько целей: быстрое купирование симптомов, восстановление трудоспособности и социальной активности больной, предупреждение осложнений и рецидивов заболевания. При этом центральное место в лечении ИМП занимает антибиотикотерапия. По словам Сергея Пасечникова, до недавнего времени в лечении пациенток с ИМП активно использовали фторхинолоновые антибиотики, что вызвало рост антибиотикорезистентности основных возбудителей ИМП к действию препаратов данной группы и ограничило область их применения. В частности, повышение уровня устойчивости уропатогенов к фторхинолонам было наглядно продемонстрировано в исследованиях ДАРМИС и ARES. Учитывая то, что старые нефторированные хинолоны (оксолиновая, налидиксовая кислоты) имеют низкую микробиологическую активность и могут индуцировать перекрестную резистентность к фторхинолонам, а также необходимость резервирования фторхинолонов для лечения более серьезных инфекций паренхиматозных органов, применение данных антибиотиков в лечении ИМП в настоящее время все чаще отходит на второй план.

Наиболее перспективной альтернативой препаратам фторхинолонового ряда в лечении больных с ИМП (циститом и пиелонефритом) на сегодняшний день являются цефалоспорины III поколения, в частности оригинальный препарат Цефорал Солютаб (цефиксим производства компании «Астеллас»). Согласно результатам исследования ДАРМИС (2011) устойчивость *E. coli*, выделенной у взрослых пациентов с внебольничными неосложненными ИМП, к цефиксиму была наименьшей (5,5%) среди изученных препаратов (ампициллин, триметоприм/сульфаметоксазол, налидиксовая кислота, ципрофлоксацин, левофлоксацин, амоксициллин/клавуланат). Безусловным преимуществом цефиксима является то, что однократного приема 400 мг препарата Цефорал Солютаб в сутки достаточно для создания высоких концентраций антибиотика в моче, превышающих минимальную подавляющую концентрацию для основного возбудителя ИМП – *E. coli*. Кроме того, на фоне приема Цефорала Солютаб сохраняются высокие концентрации цефиксима в сыворотке крови и паренхиме почек даже через 12 ч после приема препарата, что способствует профилактике развития восходящего пиелонефрита на фоне цистита. Профессор отметил, что помимо высокой микробиологической активности в отношении актуальных возбудителей ИМП и способности накапливаться в моче Цефорал Солютаб выгодно отличается от других цефалоспориновых антибиотиков наличием лекарственной формы для приема внутрь, возможностью однократного суточного применения и благоприятным профилем безопасности.

Также Сергей Пасечников уделил внимание вопросам профилактики рецидивирующего цистита, подчеркнув, что в настоящее время ведущими экспертами в области урологии рекомендуется использовать альтернативные применению антибиотиков меры по предупреждению рецидивов ИМП. В частности, в руководстве Европейской ассоциации урологов (EAU) указывается на то, что антибактериальная профилактика для предотвращения рецидивов ИМП должна использоваться только после врачебной консультации и изменения привычного образа жизни пациентки, а длительная или посткоитальная антибактериальная профилактика рецидивов ИМП может применяться только в случае безуспешности профилактических мер без использования антибиотиков. Одним из наиболее эффективных способов профилактики рецидива неосложненных ИМП без использования антибиотиков считается назначение пациентке Уро-Ваксома – иммуноактивного препарата, в состав которого входит лиофилизированный бактериальный лизат 18 штаммов *E. coli*. Эффективность и безопасность Уро-Ваксома подтверждаются результатами 12 клинических исследований с участием 1259 пациентов и данными мета-анализа, проведенного К. Naber в 2009 г. и включившего 1 тыс. участников. На основании полученных результатов экспертами EAU был сделан вывод о том, что Уро-Ваксом может быть рекомендован для иммунопрофилактики у женщин с неосложненными рецидивирующими ИМП. Препарат назначают по 1 капсуле натощак ежедневно не менее 10 дней в комбинации с антибиотиками в рамках комбинированной терапии острых ИМП, а также в аналогичной дозировке в течение 3 мес с целью профилактики рецидивов хронических инфекций нижних мочевых путей.

Доктор медицинских наук, профессор Сергей Николаевич Шамраев (ГУ «Институт урологии НАМН Украины»)



поделился с присутствующими современными представлениями о медикаментозном лечении мужчин с хроническим простатитом (ХП). Докладчик обратил внимание на актуальность проблемы ХП в условиях современного общества, отметив, что распространенность данного заболевания среди мужского населения составляет 4,5-9%, а частота обращений за медицинской помощью в амбулаторной практике по поводу ХП достигает 35-41%. В настоящее время ХП занимает ведущее место в структуре заболеваний предстательной железы (ПЖ), выступая в качестве самостоятельной патологии (59% случаев) либо сочетаясь с доброкачественной гиперплазией ПЖ (85% случаев). В процессе развития ХП вызывает существенное снижение качества жизни больных, способен приводить к возникновению расстройств депрессивного спектра, а также крайне негативно отражается на состоянии репродуктивной функции – обуславливает нарушения в показателях спермограммы и считается одной из ведущих причин мужского бесплодия.

Согласно классификации НИН (Национального института здоровья, США) выделяют несколько категорий ХП: I – острый бактериальный простатит; II – хронический бактериальный простатит; III – синдром хронической тазовой боли (СХТБ)/хронический абактериальный простатит, на долю которого приходится более 90% случаев ХП (IIIa – воспалительный простатит, IIIb – невоспалительный простатит); IV – асимптоматический воспалительный простатит. Различие между категориями IIIa и IIIb заключается в том, что в первом случае в простатическом секрете обнаруживают лейкоциты, что указывает на наличие скрытой инфекции.

Диагностика ХП базируется на анализе анамнестических данных и жалоб больного, проведении физикального обследования (пальцевое ректальное исследование с изучением простатического секрета), четырехстаканной

пробы мочи по Meares-Stamey и трансректального ультразвукового исследования ПЖ. Результаты многочисленных наблюдений последних лет указывают на то, что около 80-90% случаев простатита в клинической практике представлены III категорией заболевания. При этом основным возбудителем острого простатита, на долю которого приходится всего около 10% среди других типов воспаления в ПЖ, а также хронического бактериального простатита является *E. coli*. Профессор подчеркнул, что несмотря на преобладающее значение *E. coli* в структуре возбудителей простатита I-III категорий, врачу-урологу следует сохранять осторожность в отношении инфекций, вызванных урогенитальными микоплазмами, хламидиями и уреаплазмами, поскольку зачастую они носят бессимптомный характер течения и становятся причиной не только ХП, но и мужского/женского бесплодия.

Далее докладчик затронул вопросы, связанные с этиологией и механизмами развития ХП/СХТБ, отметив, что наряду с интрапростатическим рефлюксом мочи ряд авторов рассматривают возможность участия в патогенезе заболевания таких факторов, как аутоиммунное асептическое воспаление, нарушение кровообращения в ПЖ и органах малого таза, вирусная инфекция. Кроме того, результаты анализа биоптатов ПЖ у пациентов с СХТБ, проведенного с помощью метода полимеразной цепной реакции, указывают на наличие в них бактериальной флоры, что ставит под сомнение корректность выделения такой формы заболевания, как хронический абактериальный простатит. Результаты недавних наблюдений свидетельствуют о том, что ведущую роль в возникновении хронического бактериального простатита играют *E. coli* (50-80% случаев) и другие представители семейства энтеробактерий (*Klebsiella* spp., *Proteus* spp. – 10-60%), *Enterococcus* spp. (5-10%), *Pseudomonas* spp. (<5%), а в некоторых случаях – *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae* и *Mycobacterium tuberculosis*. В свою очередь, этиологическим началом ХП IIIa и IIIb категорий в 74% случаев является инфекционный агент: *C. trachomatis* (37%), *Trichomonas vaginalis* (11%), *U. urealyticum* (5%), а также, вероятно, *Burkholderia cenocepacia*, в 1,9 раза чаще обнаруживаемая при СХТБ в сравнении с группой контроля.

Терапия ХП основывается на применении антибиотиков, блокаторов α_1 -адренорецепторов (α_1 -АБ), нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и дополнительных методов лечения с целью достижения эрадикации возбудителей, клинического выздоровления, предотвращения развития осложнений и инфицирования других лиц. Учитывая разнообразие потенциальных возбудителей ХП, при выборе противомикробного средства для эмпирической антибактериальной терапии предпочтительно следует отдавать агентам с широким спектром активности в отношении основных уропатогенов, включая *C. trachomatis* и *M. genitalium*. Кроме того, идеальный антибиотик должен обладать способностью проникать в ткани ПЖ, создавая в них концентрации, достаточные для достижения бактерицидного эффекта; отличаться минимальной вероятностью развития антибиотикорезистентности; не оказывать влияния на сперматогенез и характеризоваться оптимальным соотношением цена/качество. На сегодняшний день к рекомендованным для применения при простатите I-III категории группам антибиотиков относятся фторхинолоны, тетрациклины и макролиды.

По словам Сергея Шамраева, частое использование фторхинолонов в последнее десятилетие привело к росту устойчивости *E. coli* и *Ureaplasma* spp., что значительно ограничило возможность их назначения в урологической практике. Среди макролидов и тетрациклинов оптимальным профилем эффективности и безопасности, а также широким спектром действия в отношении грамположительных, грамотрицательных и атипичных возбудителей отличаются оригинальные препараты Вильпрафен® (джозамицин) и Юнидокс Солютаб® (доксикалин), создающие высокие концентрации действующих веществ в тканях

и секрете ПЖ. Кроме того, при наличии воспаления и гипоксии активность доксициклина в отношении *S. trachomatis* повышается, а азитромицина наоборот – снижается, что служит дополнительным аргументом в пользу применения Юнидокса Солютаб при ХП. Применение джозамицина и доксициклина обладает целым рядом преимуществ перед изолированным использованием фторхинолонов у пациентов с СХТБ: позволяет воздействовать на более широкий спектр возбудителей, оказывает противовоспалительный эффект и отличается минимальным риском развития побочных эффектов при 4-недельном применении.

Темой выступления профессора кафедры хирургии и урологии Буковинского государственного медицинского университета (г. Черновцы), доктора медицинских наук Валерия Ивановича Зайцева стали аспекты применения



α_1 -АБ в лечении пациентов с симптомами нижних мочевых путей (СНМП) и доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). По словам Валерия Зайцева, представители данной группы препаратов оказывают разностороннее положительное влияние на органы мочевой системы: уменьшают тонус гладких мышц шейки мочевого пузыря и детрузора, уменьшают выраженность эректильной дисфункции (ЭД) при СНМП, а также снижают тонус гладких мышц пузырно-мочеточникового сегмента. Профессор отметил, что благодаря детализации механизма действия α_1 -АБ область применения этих лекарственных средств в последние годы была значительно расширена. Так, в настоящее время α_1 -АБ с успехом применяются не только при СНМП/ДГПЖ, но и при ХП, СХТБ, ЭД на фоне СНМП, камнях мочеточника/почечной колике, а также в составе комбинированной терапии заболеваний мочевой системы.

Впервые о роли аденорецепторов в патогенезе нарушений мочеиспускания сообщил M. Caine в 1977 г. В связи с этим одной из основных областей применения разработанных впоследствии α_1 -АБ стало лечение дизурических расстройств, возникших на фоне СНМП и ДГПЖ. Накопленные к настоящему времени данные подтверждают высокую эффективность указанных препаратов в лечении фокусной группы пациентов, позволяющих уменьшить выраженность симптомов по шкале IPSS (Международная система суммарной оценки симптомов при заболеваниях ПЖ) на 20-40% и увеличить максимальную скорость потока мочи на 10-30%. При этом одним из наиболее широко используемых в урологической практике α_1 -АБ является тамсулозин, представленный на рынке Украины в виде оригинального препарата Омник®. Валерий Зайцев отметил, что появление α_1 -АБ дало возможность сместить акцент в выборе тактики лечения пациентов с ДГПЖ в пользу применения консервативной терапии. В частности, согласно результатам крупных исследований в настоящее время в лечении до 23,8% пациентов с данной патологией применяется тактика наблюдения, большинство больных (73,5%) получают медикаментозную терапию и всего 2,7% пациентов подлежат оперативному лечению.

Крупномасштабное исследование по изучению эффективности и безопасности долгосрочного применения консервативной терапии в лечении пациентов с ДГПЖ (S. Madersbacher et al., 2007) продемонстрировало, что монотерапия α_1 -АБ была наиболее эффективна в отношении уменьшения выраженности симптомов заболевания по шкале IPSS и увеличения максимальной скорости потока мочи. Схожие результаты были получены в исследовании TRIUMPH – тамсулозин, назначаемый в режиме монотерапии при СНМП/ДГПЖ, превосходил по эффективности финастерид и препараты на растительной основе в отношении уменьшения выраженности симптомов по шкале IPSS. При этом он сохранял свою эффективность на протяжении 6 лет наблюдения, препятствовал снижению качества жизни больных и развитию осложнений заболевания (острой задержки мочи, необходимости хирургического лечения).

Далее выступающий перешел к рассмотрению возможностей использования α_1 -АБ у пациентов с ХП, отметив, что результаты анализа распространенности такого состояния, как гиперактивный мочевой пузырь (ГМП), указывают на наличие потенциальной взаимосвязи данного заболевания с ХП. В частности, возникновение дизурических расстройств при ХП объясняется развитием функциональной инфравезикальной обструкции (ИВО), являющейся одним из элементов детрузорно-сфинктерной диссинергии (ДСД) и выражающейся

в сужении простатической части уретры и увеличении внутрипузырного давления при мочеиспускании. В настоящее время выделяют несколько типов ДСД: первый характеризуется одновременным увеличением тонуса детрузора и шейки мочевого пузыря, которое приводит к резкому падению давления в уретре при максимальном напряжении детрузора, второй – повышенным тонусом сфинктера, чередующимся с периодами релаксации при мочеиспускании, третий – постоянно повышенным тонусом сфинктера. При этом независимо от типа ДСД наблюдается чрезмерная активация мышц промежности. Кроме того, функциональная ИВО при ХП отличается рядом особенностей: трудно диагностируется (только при углубленном обследовании с применением уродинамического исследования и исследования «давление-поток»), не всегда соответствует жалобам больного, не имеет четкой связи с наличием бактериальных возбудителей и размерами ПЖ, но коррелирует с болевыми ощущениями. Помимо этого, некоторые данные указывают на то, что функциональная ИВО может приводить к возникновению интрапростатического рефлюкса и играть важную роль в патогенезе и хронизации воспалительного процесса, а также ЭД. Валерий Зайцев подчеркнул, что в настоящее время отсутствуют убедительные данные о наличии взаимосвязи между ХП и ЭД, однако большинство исследований подтверждают ассоциацию между ЭД и дизурическими расстройствами. В частности, крупномасштабные наблюдения показывают, что у пациентов с дизурией риск формирования ЭД увеличивается в 2,1 раза. Накопленные данные свидетельствуют о том, что дизурические расстройства и ЭД являются возрастзависимыми состояниями с общей патофизиологической основой (нарушения в работе симпатической нервной системы, психологические факторы), уточнение механизмов развития которых требует проведения дополнительных исследований.

Перейдя к вопросам терапии ХП, профессор указал на то, что согласно последней редакции рекомендаций ЕАУ в лечении пациентов с ХП, ассоциированным с наличием инфекционного агента, могут использоваться не только антибиотики (фторхинолоны или тетрациклины), но и α_1 -АБ. В лечении пациентов с СХТБ помимо α_1 -АБ и антибиотиков могут применяться НПВП, опиоиды, фитопрепараты, пентосан полисульфат, миорелаксанты, методы физио- и психотерапии. После этого докладчик остановился на результатах отдельных исследований, демонстрирующих превосходство тамсулозина над плацебо в отношении уменьшения выраженности болевого синдрома, дизурии и динамики показателей шкалы NIH-CPSI (шкала оценки симптомов ХП), а также преимущества использования тамсулозина с холинолитиками при наличии у больного поллакиирии и его сочетания с ингибиторами фосфодиэстеразы 5 типа в лечении ЭД на фоне СНМП.

В заключение выступающий отметил, что накопленный опыт лечения пациентов с СНМП/ДГПЖ в совокупности с результатами, полученными в ходе многочисленных клинических исследований, указывают на то, что монотерапия α_1 -АБ позволяет быстро уменьшить тяжесть симптомов при низком риске прогрессии заболевания и отличается высоким уровнем эффективности и безопасности при длительном применении в фокусной группе больных. Кроме того, α_1 -АБ могут с успехом использоваться при таких состояниях, как поллакиирия и никтурия, дискомфорте при мочеиспускании и эякуляции, обнаружении признаков функциональной ИВО в ходе уродинамических исследований, наличии более 20 мл остаточной мочи в мочевом пузыре, а также камнях мочеточника и почечной колике.

Завершая работу заседания, заведующий кафедрой урологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, кандидат медицинских наук, профессор Игорь Михайлович Антонян уделит внимание проблеме выбора оптимальной тактики лечения пациентов с ГМП и ДГПЖ. Выступающий отметил глобальную тенденцию старения населения, охарактеризовал основные системные изменения в организме, формирующиеся у мужчин в пожилом возрасте, а также остановился на результатах исследования EpiLUTS, указывающих на многофакторную природу развития СНМП и высокую частоту встречаемости комбинации симптомов опорожнения и наполнения мочевого пузыря при данном состоянии (49% случаев). Далее Игорь Антонян перешел к рассмотрению алгоритма лечения пациентов с СНМП, показавшим к применению тактики активного наблюдения, предусматривающей соответствующую модификацию образа жизни больного, и результативности применения такого подхода.



Выступающий отметил, что, несмотря на применение α_1 -АБ, являющихся препаратами первой линии терапии мужчин с беспокоящими СНМП, у ряда больных с СНМП/ДГПЖ сохраняются клинические проявления заболевания в виде симптомов наполнения, что может быть связано с идиопатической или вторичной гиперактивностью детрузора вследствие

ДГПЖ, а также другими причинами. При этом, по данным Z. Jumadilova и соавт. (2005), в настоящее время только около 10% мужчин с ГМП получают необходимое лечение, тогда как результаты наблюдения F. Cruz и соавт. (2010) указывают на то, что даже после проведения трансуретральной резекции ПЖ у 20-25% мужчин тяжесть СНМП не уменьшается. Исследования последних лет показали, что ИВО приводит к определенным морфологическим (утолщению стенки мочевого пузыря, накоплению коллагена, гипертрофии нейронов, дисфункции аденорецепторов и межклеточных взаимоотношений) и функциональным (ишемии, денервации, изменению спинального рефлекса мочеиспускания, дисбалансу нейротрансмиттеров, гиперчувствительности М-холинорецепторов, изменению электрических характеристик миоцитов детрузора) изменениям, обуславливающим возникновение гиперактивности детрузора.

Согласно современным представлениям ГМП является состоянием, характеризующимся наличием ургентности с/без эпизодов недержания мочи, которое обычно сопровождается учащенным мочеиспусканием и ноктурией и возникает на фоне отсутствия инфекционного или иного явного патологического процесса. Докладчик отметил, что наличие ГМП ассоциируется со значительным ухудшением качества жизни, которое выражается в развитии психологического дискомфорта, сексуальной дисфункции, ухудшении физического состояния, снижении социальной и профессиональной активности больного, возникновении проблем в семейных отношениях. Несмотря на серьезные медико-социальные последствия ГМП, количество пациентов, получающих необходимое лечение в связи с данной патологией в развитых странах, остается достаточно низким. Рассматриваемая проблема особенно актуальна для украинских пациентов, уровень потребления которыми препаратов для лечения ГМП (холиноблокаторов) в несколько раз ниже такового в странах Европы.

По словам Игоря Антоняна, у мужчин с причиняющими беспокойство симптомами ГМП и СНМП (с частотой мочеиспусканий ≥ 8 за 24 ч, ургентными позывами с/без ургентного недержания мочи ≥ 1 за 24 ч, ноктурией, суммарной оценкой по шкале IPSS ≥ 12 баллов и шкале качества жизни ≥ 3 баллов) целесообразно использовать терапию, направленную на достижение контроля симптомов ГМП за счет назначения М-холиноблокаторов, а также устранение нарушений со стороны ПЖ путем использования α_1 -АБ.

Также выступающий уделит внимание результатам исследований NEPTUNE и NEPTUNE II, в ходе которых оценивалась эффективность плацебо, монотерапии тамсулозином ОКАС (0,4 мг) и комбинированной терапии тамсулозином ОКАС и солифенацином (6 и 9 мг) в лечении мужчин в возрасте ≥ 45 лет с СНМП/ДГПЖ, связанными с нарушениями в процессе накопления мочи и при опорожнении мочевого пузыря. Согласно полученным результатам терапия ассоциировалась со значительно более выраженным уменьшением ургентности и частоты мочеиспусканий в сравнении с монотерапией α_1 -АБ и плацебо (на 52 и 84% соответственно), превосходила монотерапию α_1 -АБ и плацебо в отношении улучшения качества жизни больных и увеличения объема одной микции. При этом частота развития эпизодов острой задержки мочи в группах сравнения была сопоставимой. Полученные результаты указывают на то, что комбинированная терапия оригинальными препаратами Омник ОКАС (тамсулозин) и Везикар® (солифенацин) является эффективным инструментом в борьбе с клиническими проявлениями СНМП и ГМП. В частности, расслабление гладкой мускулатуры ПЖ, простатической части уретры и шейки мочевого пузыря, индуцированное приемом тамсулозина, позволяет уменьшить выраженность симптомов опорожнения и наполнения, а снижение сократимости стенки мочевого пузыря, вызванное солифенацином, – эффективно корректировать нарушения в процессе наполнения мочевого пузыря.

Подготовил Антон Пройдак

