



Современные подходы к лечению инфекционных заболеваний в урологии

11-12 февраля 2016 года состоялась X Всероссийская научно-практическая конференция

с международным участием «Рациональная фармакотерапия в урологии».

В ее работе приняли участие более 1350 человек (630 регистраций на месте и 720 подключений по интернету – сайт www.uro.ru), включая, помимо российских специалистов, врачей из 5 стран СНГ (Украина, Беларусь, Казахстан, Туркмени, Узбекистан), Италии и Германии. С интересными докладами выступили известные зарубежные лекторы: профессор Курт Набер (Kurt Naber) – член правления Европейского общества инфекций в урологии (ESIU) и международного общества по химиотерапии и инфекции (ISC); профессор Флориан Вагенленер (Florian Wagenlehner) – председатель комиссии по урологической инфекции международного общества по химиотерапии и инфекции (ISC), член правления Европейского общества инфекций в урологии; профессор Сцилла Габриелла Крауз (Csilla Gabriella Krausz) (Италия) – президент Европейской академии андрологии.



Эксперт Международного союза по борьбе с инфекциями, передающимися половым путем, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, доктор медицинских наук Алексей Алексеевич Хрянин рассказал о юридических аспектах диагностики и лечения инфекций, передающихся половым путем (ИППП).

Профессор отметил, что основным методом диагностики ИППП являются лабораторные исследования. Однако на пути к постановке диагноза существует множество подводных камней. Например, результаты, полученные лабораторным путем, зависят от многих факторов: лаборатории, каким образом производился забор материала и др. Поэтому необходимо тщательно сопоставлять полученные результаты лабораторных исследований и клиническую картину заболевания. В любом случае постановка диагноза является прерогативой исключительно врача, а не лаборанта, и ответственность за пациента несет именно врач.

И даже если результат исследования достоверный, существуют достаточно распространенные ошибки, касающиеся как вида назначаемых лабораторных исследований, так и результатов их интерпретации. Например, в клинической практике часто прибегают к проведению иммуноферментного анализа (ИФА), который в плане диагностики ИППП характеризуется низкой специфичностью. Специфические иммуноглобулины М при первичной инфекции еще не вырабатываются, а при длительно существующей инфекции или ее реактивации серологическая картина может быть размыта, что негативно сказывается на адекватности результатов ИФА. Поэтому метод ИФА не относится к регламентированным лабораторным методам диагностики ИППП и не может считаться основным для постановки диагноза.

Бактериологическое исследование (посев) для выявления *M. genitalium* также является нерегламентированным методом. Данный возбудитель очень медленно растет на питательных средах, а результаты посева можно оценивать не раньше чем через 50-60 дней. И если пациент уже через несколько дней приходит с готовым результатом, врач при постановке диагноза ни в коем случае не должен руководствоваться полученными данными. Единственным достоверным методом диагностики инфицирования *M. genitalium* является метод амплификации нуклеиновых кислот, в частности полимеразная цепная реакция (ПЦР).

Особое внимание следует обращать на бланки со штрих-кодом, наличие которого свидетельствует о проведении подсчетов автоматизированной программой, которая, в частности, вносит данные о времени начала исследования и выдаче результата. Например, проведение ПЦР в течение 1-1,5 часа не представляется возможным, и такому исследованию вряд ли стоит доверять.

Нередки ситуации, когда анализы противоречат друг другу, например, при положительных результатах посева – отрицательный результат ПЦР, или же наоборот. Пациента с сомнительными результатами лабораторных анализов не следует тотчас начинать лечить. Диагноз обязательно должен быть уточнен с помощью достоверных регламентирующих методов лабораторной диагностики ИППП, позволяющих определить наличие абсолютных патогенов. В сомнительных случаях рекомендуется провести обследование полового партнера.

Много ошибок совершается на этапе лечения ИППП, и они заключаются преимущественно в невыполнении предписаний клинических протоколов. Следует принимать во внимание, что существует принципиальная разница между рекомендуемыми и альтернативными схемами терапии ИППП. Рекомендуемые схемы обеспечивают наилучшее соотношение между необходимой эффективностью и доказанной безопасностью препарата. Альтернативные схемы обеспечивают приемлемые результаты лечения при отсутствии возможности использования рекомендуемых схем в силу различных обстоятельств: индивидуальной непереносимости

терапии хламидиоза, то предпочтение все же необходимо отдать доксициклину. Данное заключение позволило сделать метаанализ 2014 г. по изучению сравнительной эффективности азитромицина и доксициклина при лечении пациентов с хламидийной инфекцией. Азитромицин в однократной дозе 1,0 г оказался менее эффективен, чем доксициклин. В зарубежных руководствах не указано, какой именно циклин следует выбрать – моногидрат или гидрохлорид. В европейских странах доксициклина гидрохлорид перестали использовать еще с середины 1980-х годов, когда стало известно, что его применение ассоциируется с повышенным риском эрозивно-язвенных кровотечений пищевода. Это связано с прилипанием капсулы препарата к стенке пищевода, в месте которого и происходит эрозия слизистой оболочки. Кроме того, необходимость длительного ежедневного приема, частые нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (в том числе эзофагит и язвы пищевода) приводят к более низкой комплаентности терапии.

В настоящее время доступным препаратом доксициклина моногидрата в странах Европы и СНГ является Юнидокс Солютаб® (Astellas Pharma), преимущество которого выражается в нейтральном уровне pH, хорошей переносимости (соль моногидрата, создающая при растворении близкую к нейтральной реакцию pH), а также в лекарственной форме (диспергируемые таблетки), благодаря которой препарат можно принимать в виде суспензии.

Согласно обновленным Европейским рекомендациям по ведению пациентов с неосложненным урогенитальным хламидиозом (2015 г.) в лечении

данной патологии рекомендуется использование доксициклина моногидрата в дозе 100 мг внутрь (2 раза в сутки в течение 7 дней) либо азитромицина 1 г внутрь (однократно), либо джозамицина в дозе 500 мг внутрь 3 раза в сутки или 1000 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней.

Очень частой причиной судебных исков в отношении врача является несоответствие назначения препарата инструкции к его применению. Кроме того, сторона обвинения, скорее всего, задаст вопрос о том, регламентировано ли назначение препарата действующими рекомендациями. То есть, если в инструкции указывается возможность применения лекарственного средства при данной патологии, необходимо обязательно удостовериться, присутствует ли данный препарат международных или в национальных рекомендациях. Допускается назначение препарата в соответствии с общепринятыми международными рекомендациями, особенно с их обновленными версиями.

Следует учитывать, что информация, которая подается в рекламных буклетах, может противоречить официальной инструкции к препарату. Например, кларитромицин хотя и относится к группе макролидов, абсолютно не показан для лечения ИППП.

В официальной инструкции оригинального азитромицина нет показаний к применению при инфекциях, вызванных *M. genitalium*, поэтому препарат не может быть



Участники и гости конференции

лекарственного средства, беременности, лактации, возрастных ограничений, наличия сопутствующей соматической патологии. Врач не имеет

права назначить альтернативные схемы, минуя рекомендуемые, а в противоположном случае должен письменно обосновать свои действия в промежуточном эпикризе.

Врач не должен нарушать указанную в инструкции дозу препарата и длительность его применения. Исключения составляют случаи, когда доза препарата уже была изменена в соответствующих клинических протоколах, однако данные изменения еще не были внесены в инструкцию.

В лечении неосложненной хламидийной инфекции в качестве терапии первой линии могут быть использованы тетрациклины (доксициклина моногидрат) либо макролиды (азитромицин, джозамицин). Фторхинолоны относятся к альтернативным схемам лечения и не могут быть использованы в качестве терапии первой линии. Что касается препаратов первой линии

рекомендован для лечения инфекций, вызываемых данным возбудителем. В инструкции джозамицина указана его активность в отношении хламидий и микоплазм, а в показаниях к назначению препарата указываются инфекции мочеполовой системы.

Джозамицин является препаратом выбора в лечении микоплазменной инфекции у беременных. В исследовании P. Schramm и соавт. (1988) джозамицин способствовал увеличению подвижности сперматозоидов, что дает возможность его применения при антибактериальной терапии андрологических больных. Специфический антибактериальный спектр джозамицина позволяет назначать его для лечения партнеров при планировании беременности.

Очень большой проблемой современной медицины является широкое применение генерических препаратов. Их эффективность редко соответствует таковой оригинального препарата, да и вообще их редко исследуют на эквивалентность оригинальному препарату. Плохая растворимость действующего вещества, наличие большого количества примесей часто не позволяют достичь желаемого результата лечения генериком при более высоком риске развития побочных эффектов.

К счастью, проблема генериков не касается джозамицина. На сегодняшний день не зарегистрировано ни одного генерика Вильпрафена, и он является единственным эффективным макролидом, предлагаемым исключительно в оригинальной форме.

В лечении хламидийной инфекции врачи часто любят назначать иммуномодуляторы, однако данный класс препаратов не продемонстрировал каких-либо преимуществ в лечении указанной патологии. В современных европейских рекомендациях нет ни одного упоминания о целесообразности применения иммуномодуляторов в лечении хламидийной инфекции. Поэтому их назначение в данной ситуации абсолютно необоснованно и может быть обжаловано пациентом.

Завершая свой доклад, профессор подчеркнул, что незнание юридических норм и правил не освобождает врача от ответственности, поэтому:

- при лабораторной диагностике ИППП необходимо использовать только достоверные и регламентированные методы;

- следует назначать только схемы терапии ИППП, рекомендованные в клинических руководствах. В случае хламидийной инфекции это прежде всего тетрациклины или макролиды (Юнидокс Солютаб® или Вильпрафен®).

Профессор кафедры урологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, доктор медицинских наук Рефат Эльдарович Амдий рассказал о рациональном подходе к лечению неосложненных инфекций мочевых путей (ИМП).

Профессор обратил внимание, что в последние годы появилось много новых данных об этиологии, патогенезе неосложненных ИМП, существенно изменивших подходы к ведению таких пациентов. Как и раньше, основным возбудителем неосложненных ИМП остается кишечная палочка, однако в последние годы существенно возросла частота ИМП, обусловленных клебсиеллой и сообществами микроорганизмов, включающих сочетание грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Диагноз бессимптомной бактериурии ставится на основании результатов исследования средней порции мочи в двух последовательных бактериологических исследованиях с промежутком более 24 ч: свыше 100 тыс. КОЕ/мл одного штамма уропатогенного возбудителя. Бессимптомная бактериурия у небеременных женщин не подлежит терапии. В исследовании, проведенном С. Tommaso и соавт. (2012), было показано, что назначение антибиотиков женщинам с бессимптомной бактериурией приводит к четырехкратному повышению частоты развития клинических форм инфекции по сравнению с женщинами, которым антибактериальные препараты не назначали.

Однако это не относится к беременным, у которых бессимптомная бактериурия коррелирует с увеличением риска развития ИМП и пиелонефрита. Европейские рекомендации по лечению урологических инфекций (2015) указывают, что доказательства преимуществ антибиотикотерапии у беременных с бессимптомной бактериурией неоднозначны, и советуют действовать в соответствии

с национальными рекомендациями. Согласно российским рекомендациям такие пациентки должны получать фосфомицин 3 г однократно либо нитрофурантоин по 100 мг 2 раза в сутки в течение 5-7 дней со второго триместра беременности. Альтернативными препаратами являются цефалоспорины (цефиксим, цефтибутен), а при известной чувствительности возбудителя — амоксициллин/клавуланат.

Залогом успеха лечения острого цистита считается своевременное и адекватное назначение антибиотиков. Препаратом первой линии терапии неосложненного острого цистита является фосфомицин в однократной дозе 3 г. Однако количество штаммов *E. coli*, резистентных к данному антибиотику, неуклонно возрастает. На сегодняшний день показатель резистентности семейства энтеробактерий к нитрофуранам достигает 8,5%.

Появление штаммов, резистентных к фосфомицину, имеет большое клиническое значение в США, поскольку перед его применением не проводится рутинное



определение чувствительности *E. coli* к данному препарату. По заявлению FDA (2011), предложенный режим однократного

приема фосфомицина уступает коротким курсам терапии системными антибиотиками.

Согласно данным многоцентрового исследования ДАРМИС (И.С. Палагин и соавт., 2012) при неосложненных ИМП число БЛРС-продуцирующих штаммов *E. coli* у взрослых пациентов является незначительной и составляет 2,3%, что обуславливает достаточно высокую эффективность антибиотиков из группы цефалоспоринов.

Эти данные подтверждают результаты исследования, проведенного В.В. Галкиным и соавт. (2012), в котором изучали эффективность 5-дневных курсов терапии цефиксимом (Супракс Солютаб) и ципрофлоксацином при остром неосложненном цистите. В группе пациентов, получавших цефиксим в дозе 400 мг 1 раз в сутки, эффективность терапии была достигнута в 95,9% случаев, ципрофлоксацин в дозе 250 мг 2 раза в сутки — 55,6%, ципрофлоксацин в дозе 500 мг 2 раза в сутки — 71,4%. При этом частота развития нежелательных явлений в группе цефиксима была гораздо ниже, чем в группах фторхинолонов (4,1 по сравнению с 16,7 и 21,6% соответственно).

При остром неосложненном пиелонефрите в случае отсутствия факторов, способных значительно нарушить всасывание из желудочно-кишечного тракта, антимикробные препараты должны назначаться перорально. Препаратами выбора являются левофлоксацин либо ципрофлоксацин. При известной чувствительности возбудителя к антибиотикам могут быть назначены амоксициллин/клавуланат, цефтибутен или цефиксим. Применение таких антибиотиков, как фосфомицин или нитрофураны, которые не способны накапливаться в тканях, противопоказано. При лечении неосложненного пиелонефрита у беременных выбор антибиотика ограничивается цефалоспорином III поколения, в качестве альтернативных препаратов рассматриваются карбапенемы, карбенепенициллины и амоксициллин/клавуланат (только при известной чувствительности).

На первый взгляд, патогенетическое лечение неосложненных ИМП должно основываться исключительно на применении антибиотиков, однако неполное понимание механизмов патогенеза этих заболеваний открывает возможности создания принципиально новых направлений терапии. Интересные данные были получены в рандомизированном контролируемом исследовании J. Bleidorn и соавт. (2010), в котором женщины с неосложненными ИМП были разделены в группы для приема ципрофлоксацина и ибупрофена. По результатам посева мочи, отсутствие микроорганизмов (менее 10² КОЕ/мл) было выявлено у 71% пациенток, принимавших ципрофлоксацин, и у 48,5% пациенток, получавших ибупрофен. В дальнейшем у 30% женщин, которые принимали ибупрофен, потребовалось продолжение терапии

антибиотиком. В группе ципрофлоксацина 20% женщин нуждались в переходе на другой антибактериальный препарат. Таким образом, результаты терапии оказались сопоставимы. Какое место займут нестероидные противовоспалительные препараты в лечении неосложненных ИМП, покажут результаты дальнейших исследований.

Нерешенной проблемой остается рецидивирование ИМП. У 50% женщин, перенесших эпизод ИМП, развивается рецидивирующая инфекция. Рецидивирование может быть связано с определенными особенностями местного иммунитета. Кроме того, хронизации инфекции способствует лейкоплакия мочевого пузыря (метаплазия переходного эпителия в плоский), развивающаяся вследствие предшествующего цистита. Было показано, что лазерная абляция участков лейкоплакии вдвое увеличивает эффективность

последующего консервативного лечения цистита. С целью терапии рецидивирующих неосложненных ИМП рекомендовано назначать фосфомицин, фуразидин и фторхинолоны.

Важным звеном патогенетической терапии рецидивирующей ИМП считается иммуномодулирующая терапия. Поэтому в комплексное лечение, помимо антибиотика, рекомендуется включать иммуномодулятор. В рамках наблюдательной программы FLORA было показано, что сочетание применения препаратов Супракс® Солютаб® и Уро-Ваксом® приводит к значимому уменьшению количества и продолжительности рецидивов, а также средней продолжительности антибиотикотерапии.

В условиях роста резистентности уропатогенов к фторхинолонам роль цефалоспоринов III поколения, к которым относится Супракс® Солютаб®, в лечении ИМП за последние годы существенно возросла. На сегодняшний день антибиотики данного класса являются препаратами выбора при:

- эмпирической терапии внебольничных неосложненных ИМП и почек;
- риске развития пиелонефрита;
- лечении беременных с ИМП;
- выявлении чувствительных к ним возбудителей ИМП.

Главный научный сотрудник Научно-исследовательского института урологии Министерства здравоохранения РФ, доктор медицинских наук, профессор Тамара Сергеевна Перепанова посвятила свой доклад роли иммуномодуляторов в терапии рецидивирующих циститов.

Классическая восходящая модель цистита описывает колонизацию влагалища и периуретры *E. coli* или другими уропатогенами из кишечного резервуара с дальнейшим восхождением микроорганизмов по уретре. В дальнейшем поведение уропатогенов зависит от ряда факторов: их вирулентности, состояния врожденного иммунитета слизистых и адаптивного иммунитета. Специфический врожденный иммунитет обеспечивают муцины, аналоги карбогидратных рецепторов (предотвращают адгезию), бактерицидные дефензины и производные оксида азота, комплемент, рекрутированные клетки (нейтрофилы, тучные клетки, макрофаги), лейкоциты и эпителиальные клетки урогенитальных путей, синтезирующие антимикробные пептиды.

В настоящее время появляется все больше данных о значении в развитии бактериального неосложненного цистита наследственной предрасположенности: отсутствие секреции некоторых групп антигенов крови, дефекты муцинового слоя, повышенное содержание рецепторов для бактериальной адгезии на мембранах эпителиальных клеток и др.

Необходимыми условиями развития бактериального цистита являются преодоление факторов местной защиты и адгезия значительного количества уропатогенных бактерий к уроэпителиальным клеткам с последующей их инвазией в стенку мочевого пузыря.

Инвазия и репродукция кишечной палочки в зонтичных клетках эпителия мочевых путей и ответная реакция слизистой способствуют инвазии патогена в более глубокие слои уротелия и созданию внутриклеточных покоящихся резервуаров бактерий и внутриклеточных бактериальных сообществ. Именно наличие патогена в глубоких слоях уротелия и создает предпосылки к развитию рецидивирующих ИМП.

Целями лечения острого цистита, при котором патоген локализован в поверхностном слое уротелия, являются быстрая эрадикация возбудителей рецидивирующего

Продолжение на стр. 28

Современные подходы к лечению инфекционных заболеваний в урологии

Продолжение. Начало на стр. 26

цистита, улучшение качества жизни и увеличение безрецидивного периода.

Благодаря своей высокой эффективности широкое распространение получил иммуноактивный препарат Уро-Ваксом®, который представляет собой лиофилизированный бактериальный лизат из 18 штаммов *E. coli*.

После приема капсулы препарата внутрь в желудочно-кишечном тракте происходит активация макрофагов и дендритных клеток, расположенных в зоне пейеровых бляшек. Это приводит к стимуляции Т- и В-лимфоцитов с их последующей миграцией по кровеносным и лимфатическим сосудам вплоть до их поступления в слизистую оболочку мочевыводящих путей. В результате в слизистой оболочке мочевого пузыря происходит усиление продукции эндогенного интерферона и специфических антител, подавляющих размножение возбудителей, повышающих защитные свойства слизистой оболочки. Таким образом, механизм действия препарата Уро-Ваксом® заключается в активации как приобретенного, так и врожденного звеньев иммунитета, что позволяет рассматривать этот препарат как неспецифический иммуномодулирующий агент.

Уро-Ваксом® принимают по 1 капсуле ежедневно, утром натощак на протяжении 3 мес, после чего делается перерыв на 3 мес. Далее препарат принимают в такой же дозировке в первые 10 дней в течение последующих 3 мес.

В настоящее время накоплена достаточная доказательная база в отношении эффективности препарата. В частности, С.С. Schulman и соавт. (1993) показали, что на фоне приема Уро-Ваксома отмечается снижение частоты использования антибиотиков по сравнению с плацебо на протяжении 6 мес исследования. Уро-Ваксом® достоверно уменьшал среднюю длительность приема антибиотиков на 36% во время лечения (до 3 мес) и на 67% после его окончания. Позже Н.В. Вагг и соавт. (2005) продемонстрировали способность этого препарата достоверно снижать частоту рецидивов ИМП на 34% через 12 мес терапии по стандартной схеме. Наиболее показательны результаты метаанализа K.G. Naber и соавт. (2009), включившего 5 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (n=1000) длительностью 6-12 мес. Согласно полученным данным Уро-Ваксом® превосходил плацебо в отношении уменьшения количества рецидивов ИМП в среднем на 40%, снижения частоты дизурии — на 52%, лейкоцитурии — на 47% и бактериурии — на 33% через 6 мес лечения. При этом переносимость препарата была сопоставима с таковой плацебо.

В исследовании Baertschi и соавт. (2003) Уро-Ваксом® продемонстрировал эффективность и безопасность для профилактики рецидивов ИМП во время беременности. Пациентки с бактериурией (n=62) на 16-28-й неделях беременности получали препарат до родов. Антибиотики назначались в начале исследования для купирования острого эпизода ИМП. Уро-Ваксом® достоверно снижал частоту рецидивов ИМП и, соответственно, частоту назначения антибиотиков. Все дети родились здоровыми.

С 2010 г. Уро-Ваксом® включен в рекомендации Европейской ассоциации урологов с целью иммунопрофилактики у женщин с неосложненными рецидивирующими ИМП.

Профессор кафедры урологии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», доктор медицинских наук Григорий Григорьевич Кривобородов рассказал о принципиально новом препарате для лечения гиперактивного мочевого пузыря (ГМП).

Ирритативные симптомы, такие как частое мочеиспускание (ранее, чем через 2 ч после последнего), ургентное мочеиспускание (трудно воздержаться при позыве), вплоть до ургентного недержания мочи, и ноктурия (пробуждение для мочеиспускания во время сна), в большей степени по сравнению с другими негативно влияют на качество жизни больных. Ирритативные симптомы могут быть проявлением различных урологических заболеваний. В тех случаях, когда в результате

обследования не удается выявить заболевания, которые могут проявляться ургентным и учащенным мочеиспусканием, следует предполагать наличие ГМП.

Эпидемиологические исследования показали, что ГМП входит в десятку самых распространенных заболеваний. Значимость указанного заболевания определяется не только его высокой частотой, но и существенным снижением качества жизни пациентов. Кроме того, с каждым годом отмечается неуклонный рост числа больных ГМП.

Причиной ГМП является гиперактивность детрузора нейрогенного или идиопатического характера. Нейрогенная детрузорная гиперактивность — следствие неврологических заболеваний. При идиопатической детрузорной гиперактивности причина произвольных сокращений не известна.

Примерно у 30-46% больных имеет место ГМП без детрузорной гиперактивности. Это такое состояние, при котором отмечаются симптомы ургентного, учащенного мочеиспускания, но по данным цистометрии наполнения произвольные сокращения детрузора отсутствуют. В последнее время в лечении больных ГМП были достигнуты определенные успехи за счет использования таких видов лечения, как внутридетрузорные инъекции ботулинического токсина типа А и тиббиальная нейромодуляция. Однако медикаментозное лечение антихолинергическими средствами остается методом первой линии терапии.

В настоящее время для лечения ГМП используют М-холинолитики — препараты, блокирующие



холинорецепторы детрузора. Кроме того, существуют препараты, требующие титрования дозы для

получения максимального

эффекта, и препараты с фиксированной дозой. Несмотря на определенные успехи применения холинолитиков в лечении ГМП, многие больные не удовлетворены результатами терапии как по причине недостаточной эффективности, так и вследствие развития побочных реакций. Возможно, этими обстоятельствами объясняется тот факт, что примерно 50% больных ГМП прекращают лечение в течение первого года применения холинолитиков. Принимая во внимание, что сократительная способность детрузора во время наполнения мочевого пузыря ингибируется симпатической активностью подчревного нерва, предпринимался ряд попыток использовать агонисты β_3 -адренорецепторов (тербуталин и кленбутерол) при ГМП. К сожалению, они оказались безуспешными, в основном по причине выраженных побочных эффектов. Ситуация резко изменилась после получения первых результатов клинического исследования препарата YM178 (мирабегрон). Мирабегрон — это мощный и селективный агонист β_3 -адренорецепторов мочевого пузыря. Исследования *in vitro* показали, что мирабегрон расслабляет гладкую мускулатуру мочевого пузыря, увеличивает концентрацию цАМФ и оказывает расслабляющий эффект на детрузор. В экспериментальных моделях ГМП применение мирабегрона приводило к увеличению среднего объема мочеиспускания и снижению частоты сокращений детрузора. При этом препарат не оказывал влияния на детрузорное давление во время мочеиспускания и не увеличивал объем остаточной мочи. Также было отмечено снижение частоты мочеиспусканий при использовании мирабегрона на клинических моделях ГМП у обезьян. Таким образом, экспериментальные исследования показали, что мирабегрон улучшает способность удержания мочи, стимулируя β_3 -адренорецепторы мочевого пузыря.

Эти и ряд других клинических исследований, которые были организованы и проведены в Японии, доказали эффективность препарата и создали возможность для вывода лекарственного средства на местный фармакологический рынок в 2011 г. Через год мирабегрон был разрешен к применению в США под названием Мирбетрик. Годом позже препарат был представлен в Европе под брендом Бетмига. Лекарственное средство выпускают в виде таблеток, и его следует принимать 1 раз в сутки в дозе 50 мг. Максимальная концентрация мирабегрона в крови достигается через 3-4 ч с момента приема. Существует также доза 25 мг, которую рекомендуют к применению у больных печеночной и почечной недостаточностью.

Мирабегрон оценивали с позиций эффективности и безопасности в шести широкомасштабных исследованиях, в которых приняли участие более 10 тыс. мужчин и женщин, страдающих ГМП. На основании результатов этих исследований удалось установить оптимальную дозу препарата — 50 мг. Было показано, что более высокие дозы, а именно 100 и 150 мг, не имеют существенных преимуществ по сравнению с дозой 50 мг.

Клиническая эффективность мирабегрона в виде уменьшения количества эпизодов ургентности, ургентного недержания мочи и частоты мочеиспусканий получила статистически значимое подтверждение по сравнению с группами больных, получавших плацебо. Очень важен тот факт, что мирабегрон демонстрирует хорошую эффективность у больных ГМП, которые ранее принимали холинолитики, но прекратили лечение вследствие их недостаточной эффективности или наличия побочных реакций. Это обстоятельство, несомненно, открывает новые перспективы медикаментозного лечения таких пациентов. Кроме того, заслуживают внимания

данные, указывающие на хорошую переносимость мирабегрона. В частности, во всех исследованиях было показано, что частота побочных эффектов при применении дозы 50 мг сопоставима с таковой в группе плацебо. Важно также то, что мирабегрон в отличие от холинолитиков не вызывает сухости во рту и кожных покровов (основная причина прекращения лечения холинолитиками), не приводит к увеличению объема остаточной мочи, а также может использоваться при глаукоме.

В исследовании TAURUS продемонстрированы хорошая эффективность и безопасность применения мирабегрона в течение 12 мес лечения. Это может указывать на отсутствие привыкания к препарату при его длительном приеме.

Таким образом, урологи получили принципиально новый препарат, который расширил возможности медикаментозного лечения пациентов с ГМП. Можно надеяться, что в ближайшее время мы получим опыт применения мирабегрона у разных категорий больных, а именно — у неврологических пациентов, мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и ирритативными симптомами со стороны нижних мочевых путей, а также у больных ГМП без детрузорной гиперактивности.

Современные подходы к лечению хронического простатита осветил в своем докладе **доцент кафедры урологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, кандидат медицинских наук Леонид Григорьевич Спивак**.

Простатит — широко распространенное заболевание, присутствующее у 10-35% мужчин в возрасте от 20 до 30 лет, при этом примерно в 95% случаев имеет место так называемый абактериальный простатит. Несмотря на то что простатит не является непосредственной причиной смерти, он оказывает существенное негативное влияние на трудоспособность, психоэмоциональный статус, репродуктивную и сексуальную функцию пациентов. Качество жизни мужчин с хроническим простатитом, оцениваемое с помощью различных тестов, в период обострения сопоставимо с качеством жизни пациентов, имеющих такие заболевания, как острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия и болезнь Крона.

По данным ВОЗ, сегодня каждая пятая-седьмая пара репродуктивного возраста страдает бесплодием, и в половине случаев причиной этого является нарушение качества спермы у мужчины, зачастую связанное с воспалением предстательной железы.

Таблица. Классификация простатита (NIH, 1995)			
Категория	Острая инфекция	Возбудитель при исследовании секрета простаты или 3-й порции мочи	Увеличение количества лейкоцитов при микроскопии секрета простаты или 3-й порции мочи
I категория Острый бактериальный простатит	Да	Есть	Есть
II категория Хронический бактериальный простатит	Нет	Есть	Есть или нет
IIIa категория Абактериальный простатит. Синдром воспалительной хронической тазовой боли	Нет	Нет	Есть
IIIb категория Абактериальный простатит. Синдром невоспалительной хронической тазовой боли (простатодиния)	Нет	Нет	Нет
IV категория Бессимптомный воспалительный простатит	Нет	Есть или нет	Есть или нет

Бактериальный простатит развивается из-за восходящего распространения уретральной инфекции или рефлюкса инфицированной мочи в простатические протоки, открывающиеся в задней уретре. Интрапростатический рефлюкс мочи ответственен за 70% случаев заболевания. Также возможны лимфогенное, гематогенное распространение и непосредственное (из близлежащих тканей) инфицирование предстательной железы.

Представления о патогенезе хронического простатита весьма неоднозначны. В развитии заболевания могут принимать участие воспаление, ишемия, отек органа, увеличение активности α_1 -адренорецепторов, активация каскада арахидоновой кислоты, нарушение дренирования простаты, повышение интрапростатического давления, турбулентное течение мочи и другие факторы.

Наиболее подходящей для практического применения является классификация простатита, предложенная Национальным институтом здоровья США в 1995 г. (табл.).

Чаще всего в своей практике мы сталкиваемся с больными, относящимися к IIIa и IIIb категориям (воспалительный и невоспалительный абактериальный простатит), и именно эти пациенты являются теми самыми разочарованными больными, которые ходят от одного врача к другому в надежде на исцеление.

К доказанным возбудителям хронического простатита относятся *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis* и *S. aureus*. Возможными возбудителями заболевания считаются коагулазонегативные стафилококки, стрептококки, *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *T. vaginalis*, дрожжевые грибы, анаэробы, вирусы простого герпеса 1 и 2 типа.

В лечении простатита в качестве препаратов первой линии рассматриваются фторхинолоны, которые хорошо проникают в ткани предстательной железы.

Z.C. Zhang и соавт. осуществили сравнительную оценку эффективности фторхинолонов левофлоксацина и ципрофлоксацина в лечении хронического бактериального простатита у 408 пациентов в рамках открытого рандомизированного многоцентрового исследования. Ученые обнаружили, что как микробиологическая (86% по сравнению с 60%), так и клиническая (93,3% по сравнению с 71,86%) эффективность левофлоксацина выше аналогичных показателей для ципрофлоксацина.

В другом исследовании, проведенном итальянскими авторами (Mazzoli et al.), было установлено, что с 1997 по 2008 г. изменилась структура возбудителей хронического бактериального простатита. Если ранее основным возбудителем была кишечная палочка, то в последние годы ее вытеснил фекальный энтерококк. Как известно, энтерококк является более чувствительным к левофлоксацину, что может объяснять вышеприведенные данные китайских ученых. К сожалению, результаты этих исследований пока что не нашли свое отражение в клинических рекомендациях.

Заслуживающие внимания данные были получены G.D. Qin и соавт., исследовавшими в эксперименте на животных вопрос о том, влияет ли на фармакокинетику левофлоксацина одновременный прием тамсулозина. Крысы с острым бактериальным простатитом (n=96) были разделены на две группы: первая группа получала левофлоксацин с тамсулозином, вторая — левофлоксацин с плацебо. Оценка концентрации левофлоксацина в различных тканях производилась через 0,125, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 ч после введения препаратов. Интересно, что в плазме, печени и почках концентрация левофлоксацина между группами не отличалась, в то время как в простате тамсулозин обуславливал повышение C_{max} и $T_{1/2}$ левофлоксацина, а также снижение клиренса последнего. Полученные результаты стали свидетельством синергического фармакокинетического действия тамсулозина и левофлоксацина.

Под руководством Л.Г. Спивака было проведено проспективное многоцентровое рандомизированное параллельно-групповое исследование эффективности и безопасности применения α -блокаторов (монотерапия в сравнении с комбинацией с антибиотиками) в отношении качества жизни, симптомов, сексуальной функции и фертильности у пациентов с хроническим простатитом. В исследование включили 758 больных. Длительность периода терапии составила 6 мес, продолжительность наблюдательного периода — от 3 мес до 5 лет. В результате было установлено, что добавление α -блокаторов, в частности тамсулозина, к антибиотикам достоверно увеличивает вероятность излечения. При этом у значительной части пациентов, изначально отнесенных к IIIa или IIIb категории (абактериальный простатит), после 3 мес лечения обнаруживались причинно-значимые микроорганизмы.

Интересное исследование, проливающее свет на патогенез развития хронического простатита, было опубликовано американскими исследователями в 2011 г. Ученые выделили у больного хроническим простатитом штамм *E. coli* посредством мультиплексного анализа с помощью метода ПЦР, изучили его фенотип и гены — факторы вирулентности, а затем с использованием этого штамма исследовали молекулярный патогенез развития бактериального простатита на культуре клеток и на мышинной модели. Выделенный штамм кишечной палочки оказался атипичным СР1-штаммом, относящимся к группе В1 и отличающимся от большинства уропатогенных *E. coli* как филогенетически, так и по профилю факторов вирулентности. Проанализировав результаты исследования, ученые пришли к следующим выводам: во-первых, хронический бактериальный простатит (в отличие от острого) вызывается атипичным штаммом *E. coli*, во-вторых, бактериальная инфекция способна инициировать абактериальный синдром хронической тазовой боли при наличии генетической предрасположенности.



Те или иные микроорганизмы из числа вышеупомянутых выступают этиологическими факторами хронического простатита у мужчин с бесплодием. Так, по результатам исследования Lin и соавт., проведенного с участием 1186 бесплодных мужчин, страдающих хроническим простатитом, возбудитель заболевания был обнаружен в 52% случаев. Среди них у 364 больных установлено наличие грамположительных кокков, у 20 — грамотрицательных палочек, у 116 — *U. urealyticum*, у 41 — *M. hominis*, у 67 — *C. trachomatis* и у 5 — других микроорганизмов. Следует отметить, что хламидийная и уреаплазменная инфекции часто обнаруживаются при латентном течении хронического простатита у бесплодных мужчин.

Весьма вероятно, что некоторые из микроорганизмов, которые относят к группе сомнительных, являются «полноправными» возбудителями простатита. Подтверждают

этот тезис результаты ряда исследований, продемонстрировавших, что в биоптатах простаты больных абактериальным хроническим простатитом III категории, по данным ПЦР, выявляется бактериальная флора, в то время как у здоровых мужчин ДНК бактерий в биоптатах отсутствует.

Наибольший интерес вызывает вопрос о роли атипичных возбудителей в возникновении простатитов. К этим возбудителям относят возбудителей негонококковых уретритов — хламидии (*Chlamydia trachomatis*) и микоплазмы (главным образом *Mycoplasma genitalium* и *Ureaplasma urealyticum*). W. Weidner и соавт. выполнили систематический обзор исследований, посвященных изучению данного вопроса. Авторы пришли к выводу: выявление *U. urealyticum* и/или *C. trachomatis* при трехстаканном тесте не служит доказательством того, что они являются возбудителями хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли, поскольку при современном состоянии микробиологии провести границу между локализацией микроорганизмов в уретре и инфицированием ими простаты практически невозможно. Таким образом, на сегодня не существует теста, который бы мог дифференцировать атипичный микроорганизм из простаты от такового из уретры. В то же время есть все основания предполагать, что по крайней мере некоторые атипичные микроорганизмы способны вызывать воспаление не только в уретре, но и в предстательной железе.

В соответствии с рекомендациями EAU (2015) антибиотикотерапия показана не только больным острым бактериальным простатитом (категория I) и хроническим бактериальным простатитом (категория II), но и хроническим воспалительным абактериальным простатитом (категория IIIa). На первый взгляд не вполне обоснованное назначение антибиотиков при абактериальном простатите категории IIIa объясняется именно тем допущением, что современная микробиологическая диагностика, как отмечалось выше, не всегда позволяет установить возбудителя заболевания, даже когда в секрете простаты и/или 3-й порции мочи имеется повышенное содержание лейкоцитов.

Антибактериальный препарат для лечения хронического простатита должен обладать соответствующим спектром действия, хорошо проникать в ткань предстательной железы и создавать в ней адекватные концентрации.

Самыми низкими минимальными ингибирующими концентрациями обладают доксициклин и джозамицин, что позволяет им эффективно бороться с вышеуказанными микроорганизмами. Исследование, проводившееся на протяжении 20 лет в Германии, показало, что эти два антибиотика сохраняют высокую активность в отношении *M. hominis* и *Ureaplasma spp.* В российском исследовании (А.Е. Гущин и соавт.) также была продемонстрирована высокая эффективность джозамицина при лечении микоплазменной инфекции: из 48 пациентов с неосложненной инфекцией, вызванной *M. genitalium*, клинический и микробиологический ответ был получен у 46 (95,8%).

На сегодня доказано, что хронический инфекционно-воспалительный процесс в предстательной железе может приводить к бесплодию. Однако антибиотики, применяемые в терапии хронического простатита, также могут оказывать негативное влияние на фертильность. Так, в исследовании Andreessen и соавт. было продемонстрировано значимое снижение концентрации и подвижности сперматозоидов на фоне приема пациентами офлоксацина, Abd-Allah — способность ципрофлоксацина индуцировать апоптоз в сперматозоидах, а Zobeiri — снижение активности лактатдегидрогеназы X в тестикулах на фоне применения ципрофлоксацина и офлоксацина, что выражалось в значимом уменьшении количества, подвижности и суточной продукции сперматозоидов.

В то же время, по данным Andreessen и соавт., при лечении доксициклином (200 мг/сут в течение 20 дней), помимо 100% эрадикации возбудителя, у значительного количества пациентов наблюдается нормализация или существенное улучшение спермограммы, при этом случаев ухудшения спермограммы не отмечено. При выборе препарата доксициклина необходимо помнить о том, что риск развития язв пищевода при приеме доксициклина моногидрата значительно ниже, чем при приеме доксициклина гидрохлорида.

Как и доксициклин, джозамицин также улучшает подвижность сперматозоидов или, по крайней мере, не ухудшает ее, что было продемонстрировано в исследовании Schramm и соавт.

В соответствии с современными рекомендациями (EAU, 2015 г.) джозамицин назначается перорально по 500 мг 3 раза в сутки на протяжении 4 нед, доксициклина моногидрат — перорально по 100 мг 2 раза в сутки в течение 4 нед. При выявлении атипичных микроорганизмов эти антибиотики являются препаратами выбора.

Подготовил Вячеслав Килимчук

