

А.В.СИВКОВ, к.м.н., В.Н.ОЩЕПКОВ, д.м.н., профессор, Н.Г.КЕШИШЕВ, к.м.н.,
О.В.ШКАБКО, НИИ урологии, Москва

Опыт лечения пациентов с хроническим неинфекционным простатитом

Хронический простатит (ХП) занимает первое место по распространенности среди воспалительных заболеваний мужской половой сферы и одно из первых мест среди мужских заболеваний в целом, в связи с чем представляет большую медико-социальную проблему [1, 2, 3]. В развитых странах ХП страдает 15% мужчин [4], а в России этот показатель доходит до 35%, затрагивая в большей степени мужчин трудоспособного возраста [5]. У четверти из них наблюдаются разного рода осложнения, такие как везикулит, эпидидимит, расстройства мочеиспускания, репродуктивной и половой функций. Проблема диагностики и абактериального лечения ХП до сих пор остается нерешенной, несмотря на многовековую историю его изучения [6].

Ключевые слова: хронический неинфекционный простатит, синдром хронической тазовой боли, абактериальное лечение

Проблеме лечения хронического абактериального простатита (ХАП) категории IIIA по классификации НИН посвящено большое количество исследований [7–13]. Однако предлагаемые методики не являются панацеей, в связи с чем продолжаются поиски новых подходов к лечению ХП. В течение последних десятилетий в НИИ урологии в рамках рассматриваемой проблемы проводятся исследования по изучению эффективности и безопасности применения различных препаратов и их комбинаций у пациентов с хроническим неинфекционным простатитом (ХНП). В данной работе мы представляем свой опыт применения α -адреноблокаторов и препаратов растительного происхождения для лечения больных ХАП.

Некоторые ученые предполагают, что боль и симптомы раздражительного или затрудненного мочеиспускания у больных ХАП/СХТБ (синдром хронической тазовой боли) могут быть обусловлены обструкцией нижних мочевыводящих путей, вызванной дисфункцией шейки мочевого пузыря, сфинктера, стриктурой уретры или дисфункциональным мочеиспусканием с высоким уретральным давлением. При обследовании мужчин в возрасте до 50 лет с клиническим диагнозом ХП более чем у 50% из них выявляется функциональная обструкция шейки мочевого пузыря, у 24% — обструкция из-за псевдодиссинергии сфинктера, у 50% — нестабильность детрузора. Таким образом, некоторые формы ХП связаны с первоначальным нарушением функции симпатической нервной системы и гиперактивностью α -1-

адренорецепторов. Описан интрапростатический протоковый рефлюкс, вызванный турбулентным мочеиспусканием с высоким внутриуретральным давлением. Рефлюкс мочи в протоки и долики предстательной железы может стимулировать стерильную воспалительную реакцию.

Данные литературы свидетельствуют, что степень проявления симптомов у больных ХАП/СХТБ снижают α -1-адреноблокаторы, мышечные релаксанты и физиотерапия. D.E.Osborn, et al. [14] одними из первых с положительным эффектом применили неселективный препарат феноксибензамин в плацебо-контролируемом исследовании при простатодинии (dynia — боль). Улучшение оттока мочи при блокаде α -1-адренорецепторов шейки мочевого пузыря и предстательной железы приводит к ослаблению симптомов. По результатам исследований α -адреноблокаторов в 48–80% случаев наблюдается клинический прогресс. Обобщенные данные четырех недавних и схожих по дизайну исследований α -1-адреноблокаторов при ХП/СХТБ свидетельствуют о положительном результате лечения у 64% пациентов.

D.E.Jr.Neal и T.D.Moon (1994) [15] исследовали применение terazолина у больных ХАП и простатодинией. Через месяц лечения 76% пациентов отметили уменьшение симптомов с $5,16 \pm 1,77$ до $1,88 \pm 1,64$ балла по 12-балльной шкале ($p < 0,0001$) при использовании доз от 2 до 10 мг/сут. При этом через 2 месяца после окончания лечения у 58% пациентов, положительно ответивших на α -1-адреноблокатор, симптомы заболевания отсутствовали. В двойном слепом исследовании через 14 недель лечения отметили улучшение 56% пациентов на фоне приема terazолина и 33% — плацебо. Причем 50%-ное снижение боли по шкале NIH-CPSI бы-

■ Некоторые формы хронического простатита связаны с первоначальным нарушением функции симпатической нервной системы и гиперактивностью α -1-адренорецепторов, что дает основание для использования в качестве лечения ХП/СХТБ α -адреноблокаторов, эффективность которых доходит до 64%.

ло выявлено у 60% в группе активного лечения по сравнению с 37% в группе плацебо [16]. Группы достоверно не отличались по скорости мочеиспускания и объему остаточной мочи. При анализе результатов наблюдения 39 пациентов с ХАП/СХТБ, принимавших теразозин, и 30 больных, которым назначали плацебо, Gul, et al. (2001) выявили снижение выраженности симптомов в основной группе в среднем на 35% и лишь на 5% в группе плацебо [17]. Различия между исходным и итоговым показателями группы теразозина и между ней и группой плацебо были статистически достоверны. Тем не менее авторы сделали вывод о том, что для получения стойкого и выраженного снижения симптомов недостаточно 3-месячного курса приема α -1-адреноблокаторов. Они также указали, что доза теразозина 2 мг/сут слишком мала.

В проведенном недавно проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 6 месяцев активного лечения и 6 месяцев наблюдения, использовался альфузозин. Через 6 месяцев у пациентов, принимавших альфузозин, было зарегистрировано более выраженное снижение симптомов по шкале NIH-CPSI, достигшее статистической значимости по сравнению с плацебо и контролем: 9,9; 3,8 и 4,3 балла соответственно ($p=0,01$). Внутри этой шкалы достоверно уменьшились только симптомы, характеризующие боль, в отличие от других, связанных с мочеиспусканием и качеством жизни. В группе альфузозина 65% пациентов имели улучшение по шкале NIH-CPSI более чем на 33% по сравнению с 24 и 32% в группах плацебо и контроля ($p=0,02$). Через 6 месяцев после отмены препарата симптомы начали постепенно нарастать в обеих группах.

В 2010 г. в НИИ урологии в рамках подобных исследований было проведено исследование по изучению эффективности и безопасности лекарственного препарата Омник у пациентов с ХНП. Омник избирательно и конкурентно блокирует постсинаптические α -1A-адренорецепторы, находящиеся в гладкой мускулатуре предстательной железы, шейки мочевого пузыря и простатической части уретры, а также альфа-1D-адренорецепторы, преимущественно находящиеся в теле мочевого пузыря. Назначение Омника приводит к снижению тонуса гладкой мускулатуры предстательной железы, шейки мочевого пузыря, простатической части уретры и улучшению функции детрузора, вследствие чего уменьшаются симптомы обструкции и раздражения, связанные с инфравезикальной обструкцией. Терапевтический эффект развивается быстро, уже с первых дней после начала приема препарата. Способность Омника воздействовать на α -1A-ад-

ренорецепторы в 20 раз выше его способности взаимодействовать с α -1B-адренорецепторами, расположенными в гладких мышцах сосудов. Благодаря высокой селективности препарат не вызывает клинически значимого снижения системного артериального давления (АД) как у пациентов с нормальным исходным АД, так и у пациентов с артериальной гипертензией.

С целью оценки эффективности и безопасности лекарственного препарата Омник было обследовано и пролечено 44 пациента с ХНП. Средний возраст пациентов составил $36,4 \pm 9,2$ года. В исследовании принимали участие мужчины в возрасте от 18–50 лет с доказанным наличием ХП категории IIIA, с длительностью заболевания ХП не менее 6 месяцев. Данная группа пациентов принимала Омник по 1 капсуле 1 раз в день. Через 3 месяца назначался второй визит (V2). Обследование включало стандартизированную оценку симптомов, качества жизни, анализ секрета простаты, УЗИ простаты, урофлоуметрию с определением количества остаточной мочи. Оценивались нежелательные явления и побочные реакции. Повторный визит (V3) проводился через 6 месяцев и включал все методы обследования, которые проводились во время второго визита.

Анализ субъективных ощущений пациентов по шкале NIH-CPSI на третьем визите по сравнению с первым демонстрирует статистически достоверное уменьшение количества баллов на 59,6% ($p=0,001$) (рис. 1).

По шкале качества жизни на третьем визите отмечается уменьшение количества баллов на 59,3%. Разница является достоверной ($p=0,001$) (рис. 2).

При анализе объективных показателей по количеству лейкоцитов в секрете предстательной железы отмечается статистически достоверное уменьшение количества лейкоцитов в поле зрения на третьем визите по сравнению с первым на 41,2% ($p=0,001$) (рис. 3).

При анализе максимальной скорости мочеиспускания $Q_{\max}$ на третьем визите по сравнению с первым отмечается увеличение $Q_{\max}$ на 11,61% (разница достоверна, $p=0,001$). Исходно максимальная скорость мочеиспускания была в пределах нормы (рис. 4).

В ходе лечения препаратом Омник не было выявлено побочных эффектов и других нежелательных явлений. Таким образом, Омник не только оказывает положительный эффект на больных с ХАП, что подтверждается улучшением субъективных (по шкалам NIH-CPSI, QoL) и объективных (количество лейкоцитов в секрете простаты, $Q_{\max}$) данных, но и является безопасным препаратом.

Немаловажную роль в лечении ХАП играют препараты растительного происхождения и БАД. Нами было проведено

■ **Для получения стойкого и выраженного снижения симптомов хронического простатита требуется более 3 месяцев курса приема α -1-адреноблокаторов.**

■ **У пациентов с ХНП применение специфических блокаторов постсинаптических α -1-адренорецепторов приводит к снижению тонуса гладкой мускулатуры предстательной железы, шейки мочевого пузыря, простатической части уретры и улучшению функции детрузора, вследствие чего уменьшаются симптомы обструкции и раздражения, связанные с инфравезикальной обструкцией.**

Рисунок 1. Анализ субъективных ощущений у пациентов с ХНП по шкале NIH-CPSI при лечении Омником

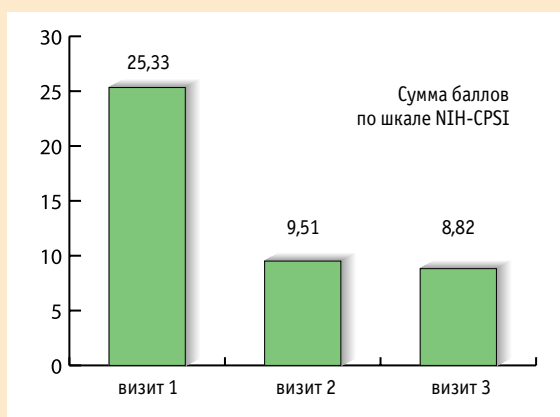


Рисунок 2. Анализ по шкале качества жизни у пациентов с ХНП при лечении Омником

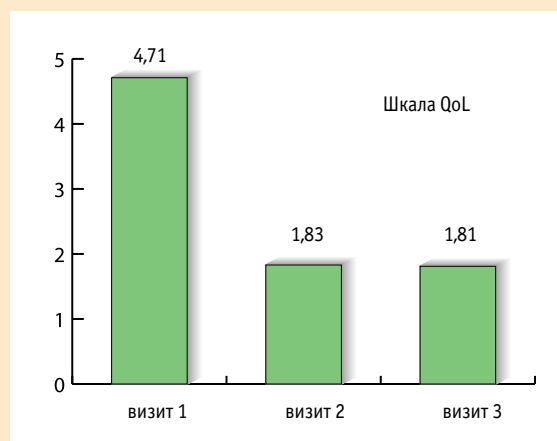


Рисунок 3. Анализ объективных показателей по количеству лейкоцитов в секрете предстательной железы у пациентов с ХНП при лечении Омником

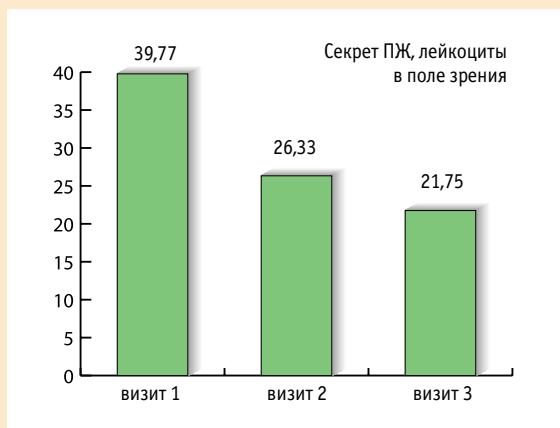
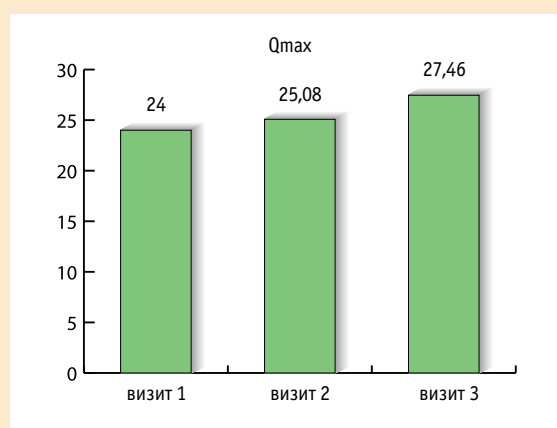


Рисунок 4. Анализ максимальной скорости мочеиспускания Q_{max} у пациентов с ХНП при лечении Омником



исследование, целью которого стала оценка сравнительной эффективности и безопасности двух доз Цернилтона у пациентов с ХНП. Мы оценивали влияние Цернилтона на динамику симптомов заболевания по шкалам NIH-CPSI, шкале частоты симптомов, линейной шкале, Sex-4, I-PSS, QoL; на основные уродинамические показатели (максимальную скорость потока мочи ($Q_{\max}$); объем остаточной мочи (V_{res}). Для определения активности воспаления до и после лечения проводилась оценка количества лейкоцитов в секрете предстательной железы, а также объема предстательной железы. Безопасность применения препарата оценивалась на основании анализа частоты нежелательных и побочных явлений.

В исследование были включены 48 пациентов, которые были разделены на две группы. В I группу вошли 25 пациентов, принимавших Цернилтон по 2 таблетки 3 раза в день, во II группу — 23 пациента, принимавшие Цернилтон по 1

таблетке 3 раза в день. В исследовании принимали участие мужчины в возрасте от 18—50 лет с доказанным наличием ХП категории IIIA и длительностью заболевания ХП не менее 6 месяцев. Рандомизированные пациенты принимали исследуемый препарат в течение 3 месяцев. Пациенты I группы принимали Цернилтон по 2 таблетки 3 раза в сутки, пациенты II группы — по 1 таблетке 3 раза в сутки. Больные были проинформированы о необходимости правильного и регулярного приема препарата.

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

томов, качества жизни, анализ секрета простаты, УЗИ простаты, урофлоуметрию с определением количества остаточной мочи.

Анализ субъективных ощущений пациентов по шкале NIH-CPSI в I группе демонстрирует уменьшение количества баллов на третьем визите по сравнению с первым на 57% ($p<0,001$), тогда как во второй группе — на 48% ($p<0,001$). При сравнении I и II групп по шкале NIH-CPSI на третьем визите выявлена достоверная разница в 18% ($p<0,001$) в пользу I группы.

При анализе субъективных ощущений пациентов по линейной шкале выраженности симптомов в I группе отмечается уменьшение количества баллов на третьем визите по сравнению с первым на 80% ($p<0,001$), тогда как во II группе — на 71% ($p<0,001$). При сравнении I и II групп по линейной шкале выраженности симптомов на третьем визите выявлена разница в 30% ($p=0,31$) в пользу I группы, которая является недостоверной.

Анализ субъективных ощущений пациентов по шкале частоты симптомов в I группе демонстрирует уменьшение количества баллов на третьем визите по сравнению с первым на 50% ($p<0,001$), тогда как во II группе — на 33% ($p<0,001$). При сравнении I и II группы по шкале частоты симптомов на третьем визите выявлена достоверная разница в 23% ($p=0,003$) в пользу I группы.

($p<0,001$). При сравнении I и II групп по шкале качества жизни на третьем визите выявлена разница в 1% ($p=0,61$) в пользу I группы, которая не является достоверной.

При анализе объективных показателей по количеству лейкоцитов в секрете предстательной железы в I группе отмечается уменьшение количества лейкоцитов в поле зрения

на третьем визите по сравнению с первым на 82% ($p<0,001$), а во II группе — на 65% ($p<0,001$). При сравнении I и II группы на третьем визите выявлена разница в 38% ($p=0,093$) в пользу I группы, которая не является достоверной.

При анализе уродинамических показателей $Q_{\max}$ и объема остаточной мочи в I группе на третьем визите по сравнению с первым отмечается уменьшение $Q_{\max}$ и объема остаточной мочи на 2% (разница недостоверна, $p=0,63$) и 100% (разница недостоверна, $p=1,0$) соответ-

ственно. Во II группе на третьем визите по сравнению с первым отмечается увеличение $Q_{\max}$ на 1,5% (разница недостоверна, $p=0,66$) и уменьшение объема остаточной мочи на 100% (разница недостоверна, $p=1,0$). При сравнении I и II группы по $Q_{\max}$ на третьем визите выявлена разница в 10% ($p=0,069$) в пользу I группы, которая не является достоверной. Сравнительный анализ I и II группы по объему остаточной мочи на третьем визите разницы не выявил, т.к. объем остаточной мочи в I и II группе на третьем визите составлял

0 мл. Исходные уродинамические показатели были в пределах нормы.

Таким образом, Цернилтон обладает выраженным противовоспалительным эффектом у больных с ХАП, который сохраняется на протяжении как минимум 3 месяцев, что подтверждается субъективными (по шкалам NIH-CPSI, шкале частоты симптомов, линейной шкале, Sex-4, I-PSS, QoL) и объективными данными (количество лейкоцитов в секрете простаты).

В рамках проводимых исследований об эффективности растительных экстрактов в лечении ХАП ис-

следовался фитопрепарат Простаплант — липидостероловый экстракт американской карликовой вееролистной пальмы *Serenoa repens* (*Sabal serrulata*, *Saw palmetto*). Результаты исследований свидетельствуют о существовании различных точек приложения и многоэтапности механизма воздействия препарата на предстательную железу, которое проявляется в виде антиандрогенного, антипролиферативного и противовоспалительного эффектов на уровне предстательной железы. Было показано, что Простаплант влияет на метаболизм тестостерона на нескольких последовательных

■ Применение препаратов растительного происхождения для лечения ХАП оказывает выраженное противовоспалительное действие, сохраняющееся на протяжении не менее 3 месяцев, что подтверждено по шкалам NIH-CPSI, шкале частоты симптомов, линейной шкале, Sex-4, I-PSS, QoL, а также при оценке количества лейкоцитов в секрете простаты.

Таблица 1. Результаты оценки эффективности Простапланта при хроническом простатите

Показатель	Значение	
	До лечения	После лечения
Количество баллов по шкале NIH-CPSI	19,1	13,9
Количество баллов по шкале частоты симптомов	17,5	12,8
Количество баллов по линейной шкале симптомов	36,2	22,1
Количество баллов по шкале IPSS	11,9	6,7
Количество лейкоцитов в секрете простаты	21,3	7,2
Количество баллов по шкале Sex-4	9,1	7,1
Количество баллов по шкале QoL	4,32	3,49

При анализе субъективных ощущений пациентов по шкале Sex-4 в I группе отмечается уменьшение количества баллов на третьем визите по сравнению с первым на 23% (разница недостоверна, $p=0,22$), во II группе — на 13% (разница недостоверна, $p=0,44$). При сравнении I и II группы по шкале Sex-4 на третьем визите выявлена разница в 11% ($p=0,58$) в пользу I группы, которая не является достоверной.

Анализ шкалы качества жизни показывает уменьшение количества баллов (на 63%) на третьем визите в I группе по сравнению с первым ($p<0,001$), а во II группе — на 60%

этапах, таких как ингибция активности 5- α -редуктазы, уменьшение активности 3- α -дегидрогеназы, влияние на метаболизм дигидротестостерона (ДГТ), ингибция связывания ДГТ с цитоплазматическими рецепторами. Также Простаплант вызывает торможение роста предстательной железы посредством блокирования связывания пролактина со специфическими рецепторами и/или воздействия на сигнальные процессы и обладает антиэстрогенным действием на уровне предстательной железы. Также было продемонстрировано противовоспалительное и противоотечное действие Простапланта.

Противовоспалительное действие Простапланта обусловлено его способностью ингибировать фосфолипазу A2, активно участвующую в преобразовании фосфолипидов в арахидоновую кислоту. Имеются данные о подавляющем действии препарата на другие ферменты арахидонового каскада — циклооксигеназу и липоксигеназу, ответственные за образование простагландинов и лейкотриенов. Простаплант также оказывает выраженное противоотечное действие, влияя на сосудистую фазу воспаления, проницаемость капилляров и сосудистый стаз. Поскольку Пермиксон обладает ингибирующим эффектом на фосфолипазу A2 и снижает синтез простагландинов и лейкотриенов, являющихся медиаторами воспаления, он может применяться для лечения воспалительных процессов в предстательной железе.

B.Djavan, A.Reissigl, et al. (2005) [18] опубликовали результаты мультицентрового исследования, в которое вошли 52 больных ХАП (тип III-а по классификации NIH, 1995). В основную группу вошли 27 пациентов, получавших экстракт *Serenoa repens* в течение 6 недель, а в группу сравнения — 25 пациентов.

При оценке результатов было установлено снижение выраженности симптомов по шкале NIH-CPSI на 30%; улучшение состояния у 75% больных, получавших экстракт *Serenoa repens*, и только у 20% в контрольной группе. Через 12 недель после лечения различий между группами выявлено не было.

В НИИ урологии было проведено исследование эффективности и безопасности применения Простапланта у пациентов с ХНП. В исследование были включены 95 больных, в течение 6 месяцев получавших по 320 мг Простапланта ежедневно. Срок наблюдения составил 12 месяцев. Возраст мужчин был от 18 до 49 лет, длительность заболевания ХП — не менее 6 месяцев. Выраженность симптомов до начала лечения по шкале NIH-CPSI (боль/дискомфорт) в пункте 3 составляла не менее 3 баллов, в пункте 4 — не менее 4 баллов; рост микрофлоры в посеве секрета простаты <104 КОЕ/мл.

Установлено, что в результате лечения значительно улучшилась симптоматика, уменьшилась выраженность воспалительного процесса в простате (табл. 1).

Проведенная оценка динамики симптомов показала, что в результате применения Простапланта снижается выраженность и частота симптомов нижних мочевых путей, улучшается качество жизни больных, а также уменьшается число лейкоцитов в секрете простаты, что свидетельствует о противовоспалительном эффекте препарата.

Таким образом, результаты вышеприведенных исследований свидетельствуют о том, что вышеперечисленные лекарственные средства не только являются высокоэффективными и безопасными, но и могут быть рекомендованы в качестве препаратов выбора при лечении больных с ХАП.



ЛИТЕРАТУРА

- Krieger J.N., Ross S.O. and Riley D.E. Chronic prostatitis: epidemiology and role of infection. *Urology*, 2002. 60(6 Suppl): P. 8—12; discussion 13.
- McNaughton Collins M. and M.J.Barry. Epidemiology of chronic prostatitis. *Curr Opin Urol*, 1998. 8(1): P. 33—7.
- Pontari M.A. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urol Clin North Am*, 2008. 35(1): P. 81—9; vi.
- Krieger J.N. Classification, epidemiology and implications of chronic prostatitis in North America, Europe and Asia. *Minerva Urol Nefrol*, 2004. 56(2): P. 99—107.
- Лопаткин Н.А. Руководство по урологии. — М., 1998.
- Jonsson K. and H.Hedelin. Chronic abacterial prostatitis: Living with a troublesome disease affecting many aspects of life. *Scand J Urol Nephrol*, 2008: P. 1—6.
- Chiang P.H. and C.P.Chiang. Therapeutic effect of transurethral needle ablation in non-bacterial prostatitis: chronic pelvic pain syndrome type IIIa. *Int J Urol*, 2004. 11(2): P. 97—102.
- Lu M., et al. [Alpha-blockers and bioflavonoids in men with chronic nonbacterial prostatitis (NIH-IIIa): a prospective, placebo-controlled trial]. *Zhonghua Nan Ke Xue*, 2004. 25(2): P. 169—72.
- Nickel J.C., et al. A randomized placebo-controlled multicentre study to evaluate the safety and efficacy of finasteride for male chronic pelvic pain syndrome (category IIIa chronic nonbacterial prostatitis). *BJU Int*, 2004. 93(7): P. 991—5.
- Nickel J.C. et al. Pentosan polysulfate therapy for chronic nonbacterial prostatitis (chronic pelvic pain syndrome category IIIa): a prospective multicenter clinical trial. *Urology*, 2000. 56(3): P. 413—7.
- Schaeffer A.J. A randomized placebo-controlled multicentre study to evaluate the safety and efficacy of finasteride for male chronic pelvic pain syndrome (category IIIa chronic nonbacterial prostatitis). *J Urol*, 2005. 173(3): P. 845.
- Wang W., et al. [Effects of antibiotic and anti-inflammatory treatment on serum PSA and free PSA levels in patients with chronic prostatitis IIIa]. *Zhonghua Nan Ke Xue*, 2006. 12(9): P. 787—90.
- Zeng X., et al. [Clinical evaluation of celecoxib in treating type IIIa chronic prostatitis]. *Zhonghua Nan Ke Xue*, 2004. 10(4): P. 278—81.
- Osborn D.E., George N.J., Rao P.N., et al. Prostatodynia—physiological characteristics and rational management with muscle relaxants // *Br J Urol*. 1981 Dec; 53(6): 621—3.
- Neal DE Jr., Moon T.D. Use of terazosin in prostatodynia and validation of a symptom score questionnaire. *Urology*. 1994 Apr; 43(4): 460—5.
- Cheah P.Y., Liong M.L., Yuen K.H., Teh C.L., Khor T., Yang J.R., Yap H.W., Krieger J.N. Terazosin therapy for chronic prostatitis /chronic pelvic pain syndrome: a randomized, placebo controlled trial. *J Urol*. 2003 Feb; 169(2): 592—6.
- Gul O., Eroglu M., Ozok U. Use of terazosine in patients with chronic pelvic pain syndrome and evaluation by prostatitis symptom score index. *Int Urol Nephrol*. 2001; 32(3): 433—6.
- Djavan B., Fong Y.K., Chaudry A., Reissigl A., et al. // Progression delay in men with mild symptoms of bladder outlet obstruction: a comparative study of phytotherapy and watchful waiting // *World J. Urol*. — 2005. — Vol. 23 (4). — P. 253—256.