



Применение ингибитора фосфодиэстеразы 5 типа в реабилитации пациентов с хроническим простатитом

П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев, А.З. Винаров, Ю.Л. Демидко,
Н.Д. Ахвледиани, А.М. Байдувалиев

Адрес для переписки: Юрий Леонидович Демидко, demidko1@mail.ru

В статье рассматриваются вопросы эпидемиологии, этиологии и патогенеза хронического простатита, приводится его классификация. Характеризуются методы диагностики и лечения. Отмечается, что препаратами первой линии терапии хронического простатита являются антибиотики, преимущественно фторхинолоны. Обсуждается возможность применения ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа с целью улучшения локального кровотока в предстательной железе и коррекции патогенетических факторов хронического воспаления.

Ключевые слова: хронический простатит, эректильная функция, ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа

Введение

Хронический простатит характеризуется длительным течением, частыми обострениями и серьезно снижает качество жизни пациента. Это заболевание может проявляться симптомами нижних мочевых путей (СНМП), болью различной степени интенсивности. В ряде случаев у пациентов ухудшается эректильная функция, развивается общая астенизация. Вопросы этиологии, патогенеза, диагностической и лечебной

тактики, а также профилактика простатита в настоящее время интенсивно изучаются [1]. Существуют различные оценки распространенности хронического простатита, однако достоверно судить о количестве пациентов затруднительно, поскольку не существует общепринятых критериев для интерпретации симптомов и диагностики заболевания. Заболеваемость простатитом, выявленная и подтвержденная лабораторными тестами, составляет

до 10%, при этом она коррелирует с возрастом и может достигать 30–73% среди пожилых мужчин. Нередко простатит сопутствует другим урологическим заболеваниям [2, 3]. На долю хронического бактериального простатита приходится от 5 до 15% от общего числа случаев [4].

Этиология и патогенез простатита

Простатит следует отличать от других патологических состояний, таких как заболевания прямой кишки, патология нервно-мышечных структур таза, нарушения мочеиспускания функционального характера, патологические процессы в центральной и периферической нервной системе.

Начало инфекционно-воспалительных процессов в простате приходится на молодой возраст. Хронический простатит – наиболее частая причина обращения к урологу мужчин до 50 лет. По современным представлениям, запустить патологический процесс, вызвать воспаление простаты



и привести к дисфункции нервно-мышечного аппарата тазового дна могут инфекции или травма. Повреждения простаты различного генеза повышают чувствительность периферических и центральных отделов нервной системы и могут стать причиной синдрома хронической тазовой боли [5].

Выделяют острый и хронический простатит бактериальной природы. Отдельно рассматривают синдром хронической тазовой боли, который сочетается с наличием лейкоцитов в третьей порции мочи или семенной жидкости, а также синдром хронической тазовой боли без воспалительных изменений.

Инфицирование простаты может происходить восходящим путем вследствие развития уретропростатического и уретровенозного рефлюкса, а также гематогенным и лимфогенным путем.

Возникновение воспалительного процесса обусловлено не только проникновением инфекции, но и снижением защитных механизмов. Так, например, доказано, что предстательная железа обладает способностью к накоплению цинка, который осуществляет локальную антимикробную защиту [6]. Бактериальный простатит ассоциирован со снижением в предстательной железе концентрации цинка, которая не всегда восстанавливается путем приема соответствующих препаратов. Еще одним фактором, способствующим снижению местной антибактериальной резистентности, считается возрастной андрогенный дефицит.

Диагностика простатита

Боль различной интенсивности – это основной симптом простатита. Диагностически значимой считается продолжительность боли не менее 3–6 месяцев. Чаще всего боль локализуется в промежности, но может возникать и в других отделах таза. Боль после семяизвержения наиболее специфична для хронического простатита, что объясняет ухудшение эректильной функции

у пациентов. Со стороны нижних мочевых путей более выражены ирритативные симптомы по сравнению с обструктивными. Эти проявления могут быть постоянными или периодическими.

Для уточнения симптомов и их выраженности, а также оценки их динамики в процессе лечения широко применяется шкала оценки симптомов хронического простатита (Chronic Prostatitis Symptoms Index, CPSI), в которой отдельное место занимает оценка качества жизни пациента.

При подозрении на хронический простатит следует провести дифференциальную диагностику с синдромом хронической тазовой боли, а также другими вероятными причинами. Лучше всего сделать это с помощью 4-стаканной пробы по Meares – Stamey [7]. При этом следует исключить инфекцию мочевых путей и заболевания, передающиеся половым путем.

При микроскопическом исследовании секрета простаты определяют наличие лейкоцитов, лецитиновых зерен, амилоидных телец, эпителиальных клеток. Обнаружение в секрете более 10 полиморфно-ядерных лейкоцитов в поле зрения свидетельствует о наличии воспалительного процесса в предстательной железе. При подозрении на хронический бактериальный простатит целесообразно повторить исследование секрета простаты, если в нем при первичном исследовании изменения отсутствовали. Диагностическую ценность имеет определение в секрете простаты лецитиновых зерен, представляющих собой специфический продукт эпителия предстательной железы. Уменьшение количества лецитиновых зерен является дополнительным диагностическим фактором хронического бактериального простатита. Имеет значение соотношение содержания лейкоцитов и лецитиновых зерен в секрете простаты. Преобладание альтернативных и экссудативных изменений в простате обычно сопровождается значительным

Основой лечения воспаления предстательной железы на сегодняшний день является антибактериальная терапия с применением фторхинолонов. С целью снижения ирритативной симптоматики со стороны нижних мочевых путей целесообразно применение альфа-адреноблокаторов.

повышением содержания лейкоцитов и уменьшением количества лецитиновых зерен [8]. Результаты бактериологического исследования секрета простаты и оценка чувствительности и резистентности выделенной микрофлоры позволяют установить этиологию воспалительного процесса и определить тактику лечения бактериального простатита. Таким образом, на основании клинических проявлений, анамнеза и данных лабораторных методов диагностики выделяют:

- острую инфекцию простаты – категория I;
- хроническую инфекцию предстательной железы, которая характеризуется рецидивами, – категория II;
- симптомы дискомфорта или боли в области таза продолжительностью, по меньшей мере, 3 месяца в отсутствие патогенных бактерий – категория III (хронический простатит / синдром хронической тазовой боли). Повышение количества лейкоцитов в секрете простаты у данной категории больных – категория IIIA (воспалительный синдром хронической тазовой боли). Незначительное количество лейкоцитов в секрете простаты – категория IIIB (невоспалительный синдром хронической тазовой боли);
- обнаружение лейкоцитов в секрете простаты в отсутствие симптомов простатита при обследовании по поводу другого заболевания – категория IV



(бессимптомный воспалительный простатит).

Лечение

Лечение простатита зависит от выявленного возбудителя и в первую очередь включает назначение антибактериальных препаратов, обладающих наибольшей проникающей способностью в ткань простаты. Острый бактериальный простатит может быть серьезной инфекцией, которая характеризуется не только местными, но и системными проявлениями (лихорадка, озноб). Парентеральное применение бактерицидных препаратов, таких как аминогликозиды или цефалоспорины третьего поколения, целесообразно до прекращения лихорадки и нормализации показателей крови. При выборе антибактериальных препаратов в лечении простатита следует учитывать способность препарата растворяться в жирах, низкую связь с белками плазмы крови, способность к транслокации через липидные мембраны эпителиальных клеток простаты, активность в щелочной среде. Лучше других в ткань простаты проникают макролиды и фторхинолоны, при этом эффективность фторхинолонов составляет 90% [9]. Кроме того, фторхинолоны являются единственной группой антибактериальных препаратов, активных в отношении возбудителей, заключенных в экстрацеллюлярную оболочку [10]. Фторхинолоны III и IV поколений проявляют активность в отношении как грамотрицательных, и грамположительных бактерий,

так и атипичных внутриклеточных микроорганизмов, кроме того, они способны воздействовать на бактерии в биопленках. Фторхинолоны последних поколений могут проникать через гематопростатический барьер, создавая высокие концентрации в ткани органа, секрете простаты и семенной жидкости.

При хроническом бактериальном простатите и воспалительном синдроме хронической тазовой боли назначают препарат из группы фторхинолонов или триметоприм первичным курсом в 2 недели. Затем пациента надо обследовать вновь и пролонгировать прием антибиотиков, только если исходно были выявлены бактерии в секрете предстательной железы или если пациент отметил положительный эффект от лечения. Рекомендуемый период лечения при хроническом простатите составляет 4–6 недель и более. Макролиды хорошо проникают в ткань простаты и создают в ней высокую концентрацию, однако эта группа препаратов малоактивна в отношении грамотрицательных микроорганизмов, которые являются наиболее частыми возбудителями простатита [11].

Существует точка зрения о малой эффективности антибактериальных препаратов у больных хроническим простатитом, ранее получавших такое лечение [12]. Целесообразно назначать антибактериальные препараты пациентам с недавно установленным диагнозом.

Уродинамические исследования показали повышение давления закрытия уретры у пациентов с хроническим простатитом. Этим объясняется преобладание при простатите симптомов раздражения над обструктивными симптомами. Было отмечено, что комбинированное лечение альфа-адреноблокаторами и антибиотиками более эффективно, чем монотерапия антибиотиками, при воспалительном синдроме хронической тазовой боли.

Следует помнить, что применение альфа-адреноблокаторов не всег-

да успешно у больных хроническим простатитом, которые неоднократно получали лечение этой группой препаратов. Надеяться на клинически значимый эффект можно у больных с продолжительностью патологического процесса до 2 лет [13].

Нестероидные противовоспалительные препараты относятся ко второй линии лечения хронического простатита и применяются с целью уменьшения патологической симптоматики. Эта группа препаратов также рекомендована к применению в составе комплексной терапии.

Применение различных физиотерапевтических методик в лечении хронического простатита / синдрома хронической тазовой боли в настоящее время является предметом изучения.

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5) в терапии простатита

В некоторых работах значимая роль в регуляции деятельности предстательной железы отводится окиси азота [14–18]. На работу системы «окись азота – гуанозинмонофосфат» оказывают влияние такие ферменты, как эндотелиальная и нейрональная синтаза окиси азота. Возможно, что нарушения иннервации, связанные с дефицитом окиси азота, приводят к нарушению релаксации гладкой мускулатуры, как это было показано на примере доброкачественной гиперплазии предстательной железы [19]. На основании этой гипотезы может быть предложена лечебная тактика, направленная на улучшение локального кровотока в простате при хроническом воспалении. Так, на патологический процесс в простате способны воздействовать ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа, что было подтверждено в клинической практике [20–22]. Нами также были изучены перспективы применения ингибитора фосфодиэстеразы 5 типа с целью воздействия на патогенетические факторы при хроническом простатите. Под наблюдением в кли-

Эффективность применения ингибиторов ФДЭ-5 у больных хроническим простатитом позволяет подтвердить клиническую значимость дефицита эндотелиальной и нейрональной окиси азота в поддержании патологического процесса.

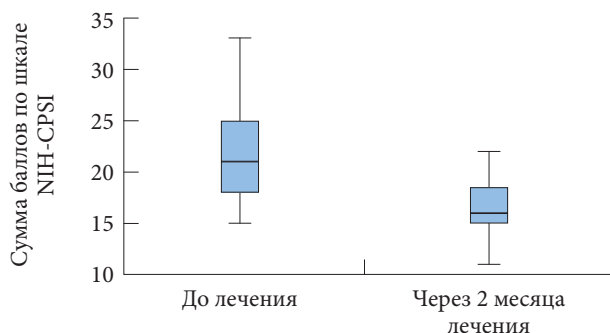


Рис. 1. Динамика симптомов хронического простатита на фоне приема ингибитора фосфодиэстеразы 5 типа

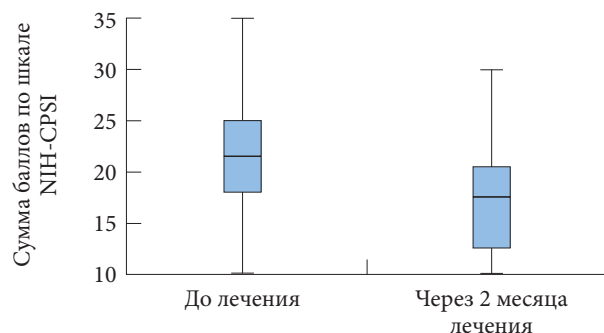


Рис. 2. Динамика симптомов хронического простатита в контрольной группе

нике урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова находились 39 пациентов с подтвержденным хроническим простатитом. Средний возраст пациентов составил 35 (21–70) лет (здесь и далее указана медиана, 5-й и 95-й перцентиль). Длительность заболевания к моменту обращения была различной и составляла 4 (1–18) года. Учитывая возраст и продолжительность хронического простатита, у пациентов были исключены обструктивные заболевания, онкологические процессы, камни мочевых путей, заболевания прямой кишки.

Сумма баллов по шкале симптомов хронического простатита составила 21 (10–34) балл. У большинства пациентов ($n=32$, 82,1%) была выявлена умеренная симптоматика, у 3 (7,7%) – маловыраженная, у 4 (10,3%) – выраженная. По данным обследования, на момент обращения у пациентов было исключено обострение воспалительного процесса нижних мочевых путей. С целью облегчения имеющейся симптоматики 19 (48,7%) пациентам был назначен ингибитор фосфодиэстеразы 5 типа тадалафил 5 мг 1 р/сут в режиме монотерапии. Оставшиеся 20 (51,3%) пациентов применяли другие методы лечения.

Выбор тадалафила в качестве ингибитора фосфодиэстеразы 5 типа – циклического гуанозинмонофосфата – обусловлен его высокой биодоступностью. Максимальная концентрация в плазме достигается в среднем через 2 часа после приема внутрь.

Скорость и степень всасывания не зависят от приема пищи. Не имеет клинически значимого эффекта время приема препарата. Эти показатели существенно повышают комплаентность лечения. Равновесная концентрация устанавливается в плазме после 5 дней приема препарата.

По данным контрольного исследования, через 2 месяца лечения сумма баллов по шкале оценки симптомов хронического простатита по версии Национального института здоровья США NIH-CPSI (National Institute of Health Chronic Prostatitis Symptom Index) у всех пациентов в среднем составила 17 (10–30) баллов. В группе, которая получала лечение ингибитором ФДЭ-5 в дозировке 5 мг 1 р/сут, сумма баллов значительно уменьшилась ($p=0,005$) (применен критерий Манна – Уитни) (рис. 1). В группе пациентов, получавших другие методы лечения, изменения были менее значимыми ($p=0,06$) (рис. 2).

Таким образом, традиционные методы лечения хронического простатита, направленные на улучшение локальной микроциркуляции, продолжают оставаться эффективными, однако курсовое назначение ингибитора ФДЭ-5 позволяет целенаправленно влиять на механизмы патогенеза, обусловленные дефицитом окиси азота.

Заключение

Простатит представляет собой серьезную проблему вследствие не только распространенности,

но и склонности к хроническому течению. Рецидивы воспаления оказывают неблагоприятное влияние на эректильную функцию, состояние нервно-мышечного аппарата промежности, периферическую и центральную нервную систему. Таким образом, хронический патологический процесс приводит к значимому снижению качества жизни мужчин практически всех возрастов.

Основой лечения воспаления предстательной железы на сегодняшний день является антибактериальная терапия с применением фторхинолонов. С целью снижения ирритативной симптоматики со стороны нижних мочевых путей целесообразно применение альфа-адреноблокаторов. Обосновано применение препаратов других фармакологических групп (нестероидных противовоспалительных препаратов, растительных экстрактов и др.). Совершенствуются физиотерапевтические методы лечения.

Эффективность применения ингибиторов ФДЭ-5 у больных хроническим простатитом подтверждает клиническую значимость дефицита эндотелиальной и нейрональной окиси азота в поддержании патологического процесса. Наличие симптомов в отсутствие воспаления еще раз это доказывает и позволяет применять курсовой прием ингибиторов ФДЭ-5.

Следует помнить, что пациенты с хроническим простатитом / синдромом хронической тазовой боли нуждаются не только в подтверждении диагноза, но

урология



и в проведении дифференциальной диагностики с целью поиска возможных источников симптомов заболевания. Это могут быть заболевания прямой кишки,

нервно-мышечные синдромы, функциональные расстройства нервной системы. Таким образом, комплексный и индивидуальный подход к диагностике, выбору

метода лечения и профилактики позволит добиться максимальной эффективности терапии и продолжительной ремиссии заболевания. ☺

Литература

1. Лоран О.Б., Велиев Е.И., Живов А.В. Хронический простатит – одна болезнь? // Урология. 2009. № 1. С. 70–75.
2. Batstone G.D., Doble A. Chronic prostatitis // Curr. Opin. Urol. 2003. Vol. 13. № 1. P. 23–29.
3. Nickel J.C. Clinical evaluation of the patient presenting with prostatitis // Eur. Urol. Suppl. 2003. Vol. 2. № 2. P. 11–14.
4. Krieger J.N., Egan K.J. Comprehensive evaluation and treatment of 75 men referred to chronic prostatitis clinic // Urology. 1991. Vol. 38. № 1. P. 11–19.
5. Nickel J.C. CP/CP/CPPS. The biomedical model has failed! So, what's next? // Contemp. Urol. 2006. Vol. 1. P. 31–39.
6. Marmar J.L., Katz S., Praiss D.E. et al. Semen zinc levels in infertile and postvasectomy patients and patients with prostatitis // Fertil. Steril. 1975. Vol. 26. № 11. P. 1057–1063.
7. Mears E.M., Stamey T.A. Bacteriological localisation patterns in bacterial prostatitis and urethritis // Invest. Urol. 1968. Vol. 5. P. 492–518.
8. Молочков В.А., Ильин И.И. Хронический уретрогенный простатит. М.: Медицина, 1998. 288 с.
9. Яковлев С.В., Деревянко И.И. Инфекция мочевыводящих путей: учебно-методическое пособие для врачей. М., 2001. 78 с.
10. Naber K.G., Morrissey I., Ambler J.E. Urinary tract infection and fluoroquinolones. London: P. Science Press Ltd., 2000. 51 p.
11. Лопаткин Н.А., Перепанова Т.С. Рациональная фармакотерапия в урологии. М., 2006. С. 326–330.
12. Alexander B., Probert K.J., Schaeffer A.J. et al. Ciprofloxacin or tamsulosin in men with chronic prostatitis/cronic pelvic pain syndrome: a randomized double blind trial // Ann. Intern. Med. 2004. Vol. 141. № 8. P. 581–589.
13. Nickel J.C., Narayan P., Mac Kay J. et al. Treatment of chronic prostatitis/cronic pelvic pain syndrome: a randomized double blind trial // J. Urol. 2004. Vol. 171. № 4. P. 1594–1597.
14. Takeda M., Tang R., Shapiro E. et al. Effects of nitric oxide on human and canine prostates // Urology. 1995. Vol. 45. № 3. P. 440–446.
15. Hedlund P., Larsson B., Alm P. et al. Nitric oxide synthase-containing nerves and ganglia in the dog prostate: comparison with other transmitters // Histochem. J. 1996. Vol. 28. № 9. P. 635–642.
16. Hedlund P., Ekström P., Larsson B. et al. Heme oxygenase and NO-synthase in the human prostate: relation to adrenergic, cholinergic and peptidecontaining nerves // J. Auton. Nerv. Syst. 1997. Vol. 63. № 3. P. 115–126.
17. Bloch W., Klotz T., Loch C. et al. Distribution of nitric oxide synthase implies a regulation of circulation, smooth muscle tone, and secretory function in the human prostate by nitric oxide // Prostate. 1997. Vol. 33. № 1. P. 1–8.
18. Uckert S., Kuthe A., Jonas U. et al. Characterization and functional relevance of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes of the human prostate // J. Urol. 2001. Vol. 166. № 6. P. 2484–2490.
19. Klotz T., Mathers M.J., Bloch W. et al. Nitric oxide based influence of nitrates on micturition in patients with benign prostatic hyperplasia // Int. Urol. Nephrol. 1999. Vol. 31. № 9. P. 335–341.
20. Винаров А.З., Ахвледиани Н.Д. Применение вardenafil в терапии хронического простатита // Врач. 2009. № 6. С. 18–21.
21. Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Ахвледиани Н.Д. Применение вardenafil в комбинированном лечении больных хроническим бактериальным простатитом // Урология. 2008. № 6. С. 52–55.
22. Есильевский Ю.М., Аляев Ю.Г., Крупинов Г.Е. и др. Левитра в лечении больных хроническим простатитом, ассоциированным с сексуальной дисфункцией // Урология. 2006. № 6. С. 18–22.

Administration of phosphodiesterase-5 inhibitor in rehabilitation of patients with chronic prostatitis

P.V. Glybochko, Yu.G. Alyayev, A.Z. Vinarov, Yu.L. Demidko, N.D. Akhvlediani, A.M. Bayduvaliyev
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, The Research Institute of Urology and Reproductive Health of Human

Contact person: Yuri Leonidovich Demidko, demidko1@mail.ru

Epidemiology, etiology and pathogenesis of chronic prostatitis as well as its classification are discussed in the paper. Methods of diagnostics and treatment of this condition are characterized. It is noted that antibiotics, mainly fluoroquinolones, are considered as a first line therapeutic agents used in treatment of chronic prostatitis. Possibility to administer phosphodiesterase-5 inhibitors is discussed in order to improve local blood flow inside prostate as well as to correct pathogenetic factors of chronic inflammation.

Key words: chronic prostatitis, erectile function, phosphodiesterase-5 inhibitors