

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО АБАКТЕРИАЛЬНОГО ПРОСТАТИТА/ СИНДРОМА ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ

На долю воспалительного хронического абактериального простатита/синдрома хронической тазовой боли приходится 60–65% всех случаев хронического простатита. Этиология хронического абактериального простатита/синдрома хронической тазовой боли продолжает оставаться до конца не изученной. Основной целью клинического обследования является исключение возможных органических урологических заболеваний. Воспалительный хронический абактериальный простатит/синдром хронической тазовой боли характеризуются воспалительной реакцией в секрете предстательной железы при отсутствии бактерий в диагностическом титре в моче и секрете простаты. Ингибиторы циклооксигеназы-2 уменьшают содержание простагландинов в сперме и моче, болевые ощущения и отек предстательной железы. Применение нимесулида у больных данной категории позволяет устранить тазовые боли, улучшить кровоток в предстательной железе при низком проценте нежелательных явлений.

Ключевые слова: абактериальный простатит, тазовая боль, воспаление, простагландины, циклооксигеназа, нестероидные противовоспалительные препараты, нимесулид.

A.D. KAPRIN, MD, Prof., RAS Corresponding Member, A.A.KOSTIN, MD, Prof., S.V. POPOV, PhD in medicine
National Medical Research X-ray Center of the Ministry of Health of Russia, Moscow
NON-STEROID ANTIINFLAMMATORY DRUGS IN THERAPY OF CHRONIC ABACTERIAL PROSTATITIS/SYNDROME OF CHRONIC PELVIC PAIN

The inflammatory chronic abacterial prostatitis/chronic pelvic pain syndrome accounts for 60-65% of all cases of chronic prostatitis. The etiology of the chronic abacterial prostatitis/chronic pelvic pain syndrome remains unstudied to the full. The major objective of clinical study is to rule out possible organic urologic diseases. The inflammatory chronic abacterial prostatitis/chronic pelvic pain syndrome is characterized by the inflammatory reaction in the prostate secretion in absence of bacteria in the diagnostics titer in the urine and the prostate secretion. Cyclogenase-2 inhibitors reduce the content of prostaglandins in the sperm and urine, pain sensation and edema of the prostate gland. Use of nimesulide in patients of this category allows removing pelvic pains, increasing blood flow in the prostate gland at low percentage of adverse events.

Keywords: abacterial prostatitis, pelvic pain, inflammation, prostaglandins, cyclooxygenase, non-steroid anti-inflammatory drugs, nimesulide.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический простатит (ХП) – заболевание, характеризующееся клиническими и/или лабораторными симптомами воспаления/инфекционного процесса в предстательной железе, относится к числу распространенных урологических заболеваний мужчин репродуктивного возраста. От 8 до 35% мужчин в возрасте от 20 до 40 лет страдают ХП [1].

В 1995 г. в ходе рабочего совещания по простатиту Национальным Институтом Здоровья США была разработана классификация этого заболевания, согласно которой выделяют следующие формы:

1. Острый бактериальный простатит (категория I).
2. Хронический бактериальный простатит (категория II).
3. Хронический абактериальный простатит/синдром хронической тазовой боли (категория III).

- 3.1. Воспалительный (категория III A).
- 3.2. Невоспалительный (категория III B).
4. Асимптоматический воспалительный простатит (категория IV).

При определении частоты различных форм ХП большинством специалистов показано, что на долю воспалительного хронического абактериального простатита/синдрома хронической тазовой боли (ХАП/СХТБ) приходится 60–65% всех случаев, около 30% больных страдают невоспалительным ХАП/СХТБ, в то время как 5–10% – хроническим бактериальным простатитом (ХБП) [2, 3].

ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА ХАП/СХТБ

Этиология ХАП/СХТБ продолжает оставаться предметом дискуссий. Высказываются предположения о суще-

ственной роли интрапростатического рефлюкса мочи в развитии воспалительного ХАП/СХТБ. Возможной причиной невоспалительного ХАП/СХТБ считается дисфункция мочевого пузыря, пусковым механизмом которой являются инфекции, оперативные вмешательства и травмы, а также психологические факторы. Такая дисфункция при спазме наружного сфинктера уретры или функциональной обструкции приводит к повышению внутриуретрального давления, турбулентности потока мочи и уретропростатическому рефлюксу при мочеиспускании. Рефлюксу также способствует анатомическое расположение периферических протоков простаты, впадающих в уретру под прямым углом [4]. Рефлюкс мочи с кислой реакцией в протоки предстательной железы способен привести к развитию асептического химического воспаления, при котором происходит повышение плотности чувствительных нервных волокон типа С за счет активации фактора роста нервов. Стимуляция таких нервных волокон может приводить к сознательному восприятию боли.

Симптомами ХП являются боли в тазовой области, расстройства мочеиспускания и эякуляции (табл. 1).

Таблица 1. Симптомы хронического простатита

Боли в тазовой области	Расстройства мочеиспускания	Расстройства эякуляции
• В промежности • В половом члене • В мошонке • В паховой области • Над лоном • В прямой кишке • В крестце	• Учащенное мочеиспускание • Неполное опорожнение мочевого пузыря • Слабая или прерывистая струя мочи • Боль или ее усиление во время мочеиспускания	• Боли во время или после эякуляции • Гемоспермия

Основной целью клинического обследования является исключение возможных органических заболеваний, в частности инфекций верхних мочевых путей, хронического эпидидимита и других. Дифференциальный диагноз проводят с разными инфекционными и неинфекционными заболеваниями, имеющими сходную симптоматику с ХАП/СХТБ. Наиболее актуальна дифференциальная диагностика с раком и гиперплазией простаты, раком мочевого пузыря, аноректальными расстройствами, интерстициальным циститом, камнями мочеточников, тазовым миофасцитом, паховой грыжей и дорсопатией.

Диагностический алгоритм лабораторных исследований при ХАП/СХТБ включает в себя общий анализ мочи, исключение атипичной внутриклеточной инфекции методом полимеразной цепной реакции, микроскопию секрета простаты, бактериологическое исследование (посев) трех порций мочи и секрета простаты (четырёхстаканный тест Meares-Stamey).

Особое место в лабораторной диагностике ХП принадлежит микробиологическому исследованию – четырехстаканному локализационному тесту, предложенному в 1968 г.

Meares и Stamey. Количественные посевы первой и второй порции мочи выявляют бактерии в уретре и мочевом пузыре, в то время как при посевах секрета простаты и порции мочи после взятия секрета (третьей порции мочи) выявляют флору простаты [2]. Десятикратное и более увеличение уровня бактерий в секрете простаты или третьей порции мочи по сравнению с первой или второй порциями мочи свидетельствует о ХБП. При ХАП/СХТБ бактерии в диагностическом титре в моче и секрете предстательной железы не выявляются. Воспалительный ХАП/СХТБ, так же как и ХБП (в отличие от невоспалительного ХАП/СХТБ), характеризуется воспалительной реакцией в секрете предстательной железы (при микроскопии – более 10 лейкоцитов в поле зрения). Таким образом, тест Meares – Stamey не только подтверждает диагноз ХБП, но и на основании обнаружения лейкоцитов в секрете простаты разграничивает воспалительный и невоспалительный синдром хронической тазовой боли (табл. 2).

При помощи трансректального ультразвукового исследования при ХП выявляют структурные изменения предстательной железы: очаги склероза, камни, кисты, а также с определенной долей уверенности дифференцируют простатитотгиперплазии и рака простаты. Ультразвуковыми признаками ХП являются увеличение объема простаты, наличие диффузной или очаговой гиперэхогенности, эхо-позитивных образований с акустической дорожкой (камни). Следует отметить, что вышеуказанные признаки не могут точно характеризовать заболевание и их значение следует оценивать только в комплексе с результатами клиничко-лабораторного обследования. Трансабдоминальную ультрасонографию используют преимущественно для определения остаточной мочи.

Исследования функционального состояния мочевого пузыря проводят у больных ХП с расстройствами мочеиспускания. При урофлоуметрии у больных с ХП можно обнаружить снижение максимальной и средней объемных скоростей потока мочи. Для установления причины расстройств мочеиспускания, в частности инфравезикальной обструкции, а также для исключения нейрогенных дисфункций мочевого пузыря таким больным проводят

Таблица 2. Интерпретация результатов теста Meares – Stamey

Форма хронического простатита	Секрет простаты		Третья порция мочи (после массажа простаты)	
	Количество лейкоцитов, ув. × 400	Результаты посева	Количество лейкоцитов, ув. × 400	Результаты посева
ХБП	>10	+	+	+
Воспалительный ХАП/СХТБ	>10	-	+	-
Невоспалительный ХАП/СХТБ	<10	-	-	-

* Разность между числом лейкоцитов в третьей порции мочи и второй порции мочи ≥ 10.

уродинамическое исследование. Для оценки состояния периферической иннервации мышц тазового дна и диагностики дисфункций тазового дна – возможных предвестников ХАП/СХТБ – используют электромиографию.

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТАТИТА

Лечение ХП и в настоящее время продолжает оставаться трудной задачей. Это объясняется склонностью заболевания к длительному и упорному, рецидивирующему течению. При выборе метода терапии врач должен учитывать не только форму ХП, но и наличие ответа на предшествующее лечение. Разъяснительная беседа врача с больным должна проходить с учетом необходимости его психологической поддержки. Из общих рекомендаций ведущими являются: регулярная половая жизнь, исключение острых блюд, алкоголя, переохлаждения, а также ограничение употребления пищи вечером, необходимость прогулки до и после сна и др.

На сегодняшний день подходы к лечению ХАП/СХТБ продолжают оставаться большей частью эмпирическими, а значит, дискуссионными.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ХАП/СХТБ

Назначение антимикробной терапии фторхинолоном ex juvantibus в течение 2 нед. больным с воспалительным ХАП/СХТБ осуществляют с надеждой на избавление от скрытой атипичной или не обнаруженной по тем или иным причинам бактериальной инфекции. В случае эффективности этой терапии ее продлевают до 4–6 нед. При сохранении симптомов от продолжения антимикробной терапии отказываются.

При определении частоты различных форм ХП большинством специалистов показано, что на долю воспалительного хронического абактериального простатита/синдрома хронической тазовой боли приходится 60–65% всех случаев, около 30% больных страдают невоспалительным ХАП/СХТБ, в то время как 5–10% – хроническим бактериальным простатитом

В течение длительного времени для лечения ХАП/СХТБ широко используются $\alpha 1$ -адреноблокаторы, которые при продолжительном приеме существенно уменьшают боль в тазовой области, увеличивают максимальную объемную скорость потока мочи (по данным урофлоуметрии) и улучшают качество жизни больных [2]. Действие этих препаратов основано на блокировании постсинаптических нервных путей. Эффективность лечения $\alpha 1$ -адреноблокаторами оценивают при помощи шкалы симптомов ХП (NIH-CPSI) и по динамике показателей урофлоуметрии.

Особое место в лечении ХАП/СХТБ принадлежит **нестероидным противовоспалительным препаратам**. Основным механизмом фармакологического действия

нестероидных противовоспалительных препаратов является блокада циклооксигеназы – фермента, регулирующего биотрансформацию арахидоновой кислоты в простагландин, простациклин и тромбоксан. В настоящее время идентифицированы две изоформы циклооксигеназы: первая и вторая. Первая изоформа в различном количестве присутствует в большинстве тканей и относится к категории «структурных» ферментов, регулирующих гомеостаз. Вторая изоформа в норме в большинстве тканей не обнаруживается, но ее уровень повышается при тканевом повреждении и воспалении.

Диагностический алгоритм лабораторных исследований при ХАП/СХТБ включает в себя общий анализ мочи, исключение атипичной внутриклеточной инфекции методом полимеразной цепной реакции, микроскопию секрета простаты, бактериологическое исследование (посев) трех порций мочи и секрета простаты (четырехстаканный тест Meares-Stamey)

Ингибция циклооксигеназы-2 является важным механизмом противовоспалительной и анальгетической активности этих препаратов [5]. Терапевтический эффект этих препаратов обусловлен уменьшением синтеза простагландинов, индуцирующих развитие асептического воспаления, а также снижением образования интерлейкина-6 и ингибированием фактора активации тромбоцитов, что обуславливает ликвидацию или уменьшение воспалительной реакции в очаге воспаления и улучшение кровотока [2, 6]. Известно, что ингибиторы циклооксигеназы-2 оказывают положительное действие при продолжительном лечении ряда хронических воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит и остеоартрит, в связи с этим многие практикующие урологи применяют эти средства для лечения больных ХП. Ингибиторы циклооксигеназы-2 уменьшают содержание простагландинов в сперме и моче, болевые ощущения и отек предстательной железы [6].

Общепризнанным эталоном при изучении терапевтического потенциала и безопасности как новых, так и старых представителей нестероидных противовоспалительных препаратов считается диклофенак – неселективный представитель данной группы лекарственных средств, являющийся производным фенилуксусной кислоты. Следует отметить, что апробация диклофенака была проведена практически во всех областях клинического применения нестероидных противовоспалительных препаратов [5]. Ткачук В.Н. и соавт. исследовали эффективность и безопасность диклофенака в дозе 100 мг/сут при лечении 39 больных ХАП с выраженным болевым синдромом. Данный препарат назначали на 15–20 дней в режиме монотерапии. После лечения отмечено значительное снижение выраженности болевого синдрома, а у 23 больных (58,9%) – исчезновение боли к концу терапии. Средний суммарный балл боли (по шкале NIH в модифи-

кации Лорана О.Б. и Сегала А.С.) до лечения составлял $13,05 \pm 0,27$, а после – $2,94 \pm 0,04$. Отмечено также и существенное улучшение качества жизни – с $10,96 \pm 0,09$ перед терапией до $2,15 \pm 0,03$ после лечения. У больных после лечения также наблюдали улучшение васкуляризации предстательной железы. Нежелательные эффекты такой терапии были незначительными. Только 3 больных беспокоило чувство тяжести в подложечной области, не потребовавшее отмены препарата. Эффект от проведенного лечения сохранялся не более 3–6 месяцев [2].

Возможной причиной невоспалительного ХАП/СХТБ считается дисфункция мочевого пузыря, пусковым механизмом которой являются инфекции, оперативные вмешательства и травмы, а также психологические факторы

Одним из наиболее изученных в урологической практике селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 является нимесулид из класса сульфонамидов (рис.).

Данный препарат оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие. Обратимо ингибирует образование простагландина Е2 в очаге воспаления и в восходящих путях ноцицептивной системы, в том числе в путях проведения болевых импульсов спинного мозга. Уменьшение концентрации простагландина Е2 ведет к снижению степени активации простаноидных рецепторов EP-типа, что предопределяет анальгетический и противовоспалительный эффекты препарата [6].

Canale D. и соавт. (1993) обнаружили, что нимесулид за короткое время уменьшал симптомы ХП: дизурию (исчезнувшую у 66% больных), затрудненное мочеиспускание и боль при эякуляции. В другом исследовании этих же авторов установлено, что эффективность кетопрофена, вводимого в прямую кишку, была значительно скромнее, чем нимесулида (оба препарата назначали в виде суппозитория) [7]. В 2004 г. Неймарк А.И. и соавт. представили результаты применения нимесулида в лечении 46 больных ХАП/СХТБ в возрасте от 24 до 52 лет. Целью исследования стала оценка влияния нимесулида на интенсивность боли при ХАП/СХТБ. Нимесулид назначали в дозе 100 мг 2 р/сут в течение 15–20 дней. Эффективность лечения болевого синдрома в зависимости от его продолжительности составила в среднем 77,5%. Кроме этого, отмечено улучшение кровотока в предстательной железе (по данным доплерографии) у большинства больных. Все пациенты отметили изменение качества жизни в лучшую сторону. Нежелательные явления в виде чувства тяжести в подложечной области отметили лишь 3 пациента. Полученные результаты оказались стойкими по истечении 3 последующих месяцев наблюдения. Таким образом, применение

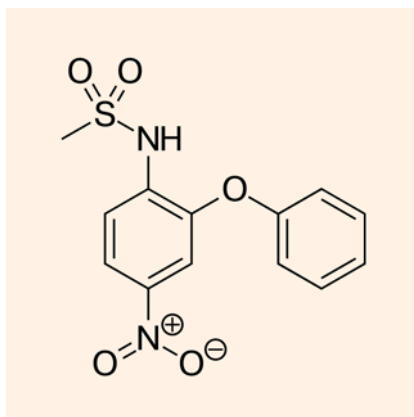
данного препарата у больных ХАП/СХТБ позволило устранить тазовые боли при низком проценте нежелательных явлений [8].

На сегодняшний день российский опыт применения различных генериков нимесулида формирует положительную оценку этого препарата. Терапевтические достоинства различных генериков нимесулида в настоящее время изучены в серии достаточно крупных отечественных постмаркетинговых исследований [5].

Одним из широко доступных и популярных на российском рынке генериков нимесулида является препарат Нимесан, биоэквивалентность которого была подтверждена в открытом рандомизированном двухстороннем перекрестном исследовании с оригинальным препаратом. Нимесан оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие, а также подавляет агрегацию тромбоцитов, высвобождение гистамина и ингибирует синтез металлопротеаз (эластазы, коллагеназы), предотвращая разрушение протеогликанов и коллагена хрящевой ткани. Обладает также антиоксидантными свойствами, тормозит образование токсических про-

дуктов распада кислорода. Активирует глюкокортикоидные рецепторы, что также усиливает его противовоспалительное действие. Таблетки Нимесана имеют уникальную треугольную форму, риску и легко делятся. Максимальная концентрация препарата в плазме крови достигается через 1–2 ч, а 98% дозы выводится с мочой в течение 24 ч. Эффективность и безопасность данного препарата в сочетании с удобством формы и доступностью цены обуславливают возможность его успешного применения в терапии ХАП/СХТБ.

Рисунок. Химическая структура нимесулида



Canale D. и соавт. (1993) обнаружили, что нимесулид за короткое время уменьшал симптомы ХП: дизурию (исчезнувшую у 66% больных), затрудненное мочеиспускание и боль при эякуляции. В другом исследовании этих же авторов установлено, что эффективность кетопрофена, вводимого в прямую кишку, была значительно скромнее, чем нимесулида (оба препарата назначали в виде суппозитория)

Результаты североамериканского выборочного, с наличием контрольной группы, исследования, сравнившего рофекоксиб – селективный ингибитор циклооксигеназы-2 с плацебо, показали, что лечение этим препаратом оказалось эффективным в отношении уменьшения тазовой боли и улучшения качества жизни мужчин с ХАП/СХТБ по сравнению с плацебо. Однако только у очень

немногих пациентов было отмечено полное исчезновение симптомов [9].

Одним из широко доступных и популярных на российском рынке генериков нимесулида является препарат Нимесан, биоэквивалентность которого была подтверждена в открытом рандомизированном двухстороннем перекрестном исследовании с оригинальным препаратом

Таким образом, эффективность различных противовоспалительных препаратов определяет возможность их применения при ХАП/СХТБ, однако на сегодняшний день очевидна необходимость дальнейших клинических исследований описанной группы препаратов у данной категории больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время вопросы этиологии, патогенеза и лечения ХАП/СХТБ являются до конца не изученными и дискуссионными. В течение продолжительного времени в комплексной терапии данного заболевания успешно используются нестероидные противовоспалительные препараты, относящиеся к ингибиторам циклооксигеназы-2. По данным ряда клинических исследований, такие препараты уменьшают содержание простагландинов в сперме и моче, болевые ощущения в тазовой области и отек предстательной железы (по данным ультразвукового исследования), что обуславливает возможность их дальнейшего успешного применения у данной категории больных.



ЛИТЕРАТУРА

1. Интегративная урология. Под ред. Глыбочко П.В., Аляева Ю.Г. М.: Медфорум, 2014. 432 с.
2. Ткачук В.Н. Хронический простатит. М.: МДВ, 2006. 112 с.
3. Комяков Б.К., Назаров Т.Х., Ризоев Х.Х. Хронический обструктивный простатит. СПб.: Русская коллекция, 2016. 111 с.
4. Richard G., Batstone D., Doble A. Chronic prostatitis. *Curr Opin Urol*, 2003, 13: 23-29.
5. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б., Кукушкин М.Л., Дроздов В.Н., Исаков В.А., Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. 168 с.
6. Hochreiter WW. Anti-Inflammatory Therapies for Chronic Prostatitis. *Curr Opin Urol*, 2003, 2: 30-33.
7. Canale D, Scaricabarozzi I, Giorni P. Use of a novel non-steroid anti-inflammatory drug, nimesulide, in the treatment of abacterial prostatovesiculitis. *Andrologia*, 1993, 25: 163-166.
8. Неймарк А.И., Яковец Я.В., Алиев Р.Т. Опыт использования найза (нимесулид) в комплексном лечении больных хроническим абактериальным простатитом с синдромом хронической тазовой боли. *Урология*, 2004, 5: 31-34.
9. Nickel JC, Downey J, Johnston B et al. Predictors of patient response to antibiotic therapy for the chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective multicenter clinical trial. *J. Urol.*, 2001, 165: 1539-1544.

НИМЕСАН® 5 : 0 БОЛЬ

ПРАВИЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРИ ВОСПАЛЕНИИ И БОЛИ



НИМЕСАН®

Нимесулид таблетки 100 мг №20

Нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП)

- Выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие
- Низкая степень ЖКТ-осложнений
- Оказывает хондропротективное действие
- Таблетка НИМЕСАНА® уникальной треугольной формы, имеет риску, легко делится
- Доступная цена

Доказанная биоэквивалентность оригинальному препарату*
Производство по GMP**

За дополнительной информацией
обращаться «Шрея Лайф Саенсиз»:
Тел./факс: +7 (495) 646-22-25



* Внутренние данные компании Шрея Лайф Саенсиз

** Сертификат № NEW-WHO-GMP/CERT/AD/3613/2013/11/2347 от 03.04.2013

РЕКЛАМА

Подробную информацию смотрите в инструкции к медицинскому применению препарата.
Информация предназначена для специалистов здравоохранения