

Применение комплекса пептидов предстательной железы Уропрост у больных с нарушением оттока мочи из мочевого пузыря

Uroprost Peptide Complex in Treatment of Patients with Voiding Disturbances

S.Kh. Al-Shukri, I.V. Kuzmin, E.E. Lukina

97 patients with voiding disturbances underwent treatment, 27 had a hyporactive bladder (15 male, 12 female) and 70 male with infravesical obstruction. Infravesical obstruction in 36 patients was caused by chronic prostatitis, in 34 by BPH. All patients were subscribed for prostate peptides (uroprost) in suppository form once a day for 20 days.

66.6% of patients with detrusor hypoactivity considered treatment results as high or moderate. Qmax improvement for 29.4% meanly was mentioned. Residual volume mean decrease was 33.5% to the end of the course. Treatment efficiency did not depend on sex and hypoactivity type. Treatment with uroprost had positive results in infravesical obstruction group. 75% of patients with chronic prostatitis and 53% of patients with BPH considered treatment results as high or moderate. Qmax to the end of treatment in patients with chronic prostatitis improved meanly in 19.0%, in patients with BPH in 28.4%. Residual urine volume decreased respectively in 44.5% and 29%. Voiding improvement was attended by irritative symptoms improvement.

Uroprost tolerance was satisfactory. Adverse effects were mentioned in 7.2% of cases.

Results of the research allow to propose prostate peptide complex uroprost in patients voiding problems caused by detrusor hypoactivity and infravesical obstruction.

С.Х. Аль-Шукри, И.В. Кузьмин, Е.Е. Лукина

Кафедра урологии Санкт-Петербургского Государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

Нарушение оттока мочи из мочевого пузыря осложняет многие урологические заболевания. В настоящее время в нашей стране и за рубежом ежегодно публикуются десятки научных исследований, посвященных различным аспектам лечения больных с затрудненным мочеиспусканием и задержкой мочи. Это свидетельствует о том, что поиск новых подходов к лечению таких больных и повышение его эффективности остается на сегодняшний день весьма актуальной задачей. К ухудшению опорожнения мочевого пузыря приводят препятствия оттоку мочи в мочеиспускательном канале (инфравезикальная обструкция) и снижение сократительной активности детрузора, то есть гипоактивность (гипотония) детрузора, а иногда и комбинация этих состояний. Выбор метода лечения зависит от причины, вызвавшей нарушения оттока мочи. При инфравезикальной обструкции лечебные мероприятия на-

правлены на восстановление нормальной проходимости уретры. С этой целью применяют оперативные методы (простатэктомия, трансуретральная резекция предстательной железы, уретротомия и другие) и медикаментозное лечение (α -адреноблокаторы). При гипоактивности мочевого пузыря необходимо усиливать сократительную активность детрузора с помощью антихолинэстеразных препаратов или физиотерапевтических методов. Однако эффективность лечебных мероприятий при гипоактивности мочевого пузыря недостаточна и больные зачастую вынуждены прибегать к периодической катетеризации.

В настоящем исследовании мы изучили эффективность применения комплекса пептидов из предстательной железы для лечения больных с нарушением оттока мочи различной этиологии. Эти препараты относятся к группе пептидных биорегуляторов – цитомединам. Данные лекарственные средства представляют собой основные пептиды с молекуляр-

ной массой от 1000 до 10000 Да и были впервые получены отечественными учеными в последней четверти прошлого века [1]. Первые простатические пептиды были выделены в середине 80-х годов прошлого века из предстательной железы быков методом уксуснокислой экстракции и представляли собой комплекс щелочных пептидов с молекулярной массой около 10000 Да. Затем путем ультрафильтрации этого комплекса была выделена лечебная форма препарата, состоящая из пептидов, молекулярная масса которых уже не превышала 5000 Да [2]. В настоящее время лекарственные препараты на основе пептидных биорегуляторов из предстательной железы включают в себя формы для парентерального введения в виде внутримышечных инъекций и ректальные суппозитории. Последние представлены следующими наименованиями: Проста-тилен (регистрационный номер ЛС-000925 от 18.11.2005), Вита-прост (регистрационный номер ЛС-001136 от 26.02.2002), Уро-прост (регистрационный номер ЛС-002077 от 13.10.2006).

Пептиды предстательной железы обладают множеством значимых биологических эффектов. Они уменьшают время свертывания крови и повышают антиагрегационную активность сосудистой стенки [2, 3], улучшают микроциркуляцию крови [3], усиливают фибринолитическую активность крови [4], обладают иммуномодулирующим и иммуностимулирующим действием [5], усиливают синтез антигистаминовых и антисеротониновых антител [6]. Простатические пептиды увеличивают сократительную активность миоцитов детрузора *in vivo* и *in vitro* [4, 7]. Барабанова В.В. и соавт. (1993) установили в эксперименте, что эти препараты способствуют увеличению базального тонуса полосы детрузора и повышению

амплитуды его физических сокращений, и предположили, что это происходит за счет усиления поступления ионов кальция в гладкомышечные клетки. Кроме того, простатические пептиды способны оказывать регулирующее действие на детрузор за счет изменения ритма его спонтанной сократительной активности. Возможно, это связано с влиянием пептидов на пейсмейкерные гладкомышечные клетки детрузора [7].

Несмотря на свою высокую биологическую активность, пептиды предстательной железы не оказывают какого-либо побочного влияния на структуру и функции различных органов и систем и не обладают мутагенным эффектом [8, 9].

За последние 20 лет накоплен значительный опыт использования простатических пептидов при различных урологических заболеваниях. Эти препараты показали свою эффективность при восстановлении мочеиспускания у больных с рефлекторной задержкой мочи после операций на тазовых органах, что связано с наличием прямого миотропного действия на гладкомышечные клетки и повышением вследствие этого сократительной активности детрузора [10, 11]. Широкое применение нашли биорегуляторные пептиды при лечении больных с хроническим простатитом. В результате восстановления гемодинамики снижается активность воспалительного процесса в предстательной железе, уменьшается ее отек и восстанавливается функция органа, что сопровождается клиническим улучшением [12, 13]. Доказана эффективность использования пептидов предстательной железы при лечении больных с ДГПЖ [4, 14], хроническим пиелонефритом [13, 15].

Задачей настоящего исследования явилось изучение эффективности применения ректаль-

ных суппозиторий Уропрост при лечении больных с нарушением оттока мочи, вызванном инфравезикальной обструкцией и гипоактивностью (гипотонией) мочевого пузыря.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением в клинике урологии Санкт-Петербургского Государственного медицинского университета имени акад. И.П. Павлова находились 97 больных с нарушением оттока мочи из мочевого пузыря в возрасте от 23 до 72 лет. Всем больным выполняли комплексное уродинамическое обследование, результаты которого позволяли выявить причину нарушения оттока мочи – инфравезикальная обструкция или гипоактивность детрузора.

К I группе были отнесены 27 больных, нарушение оттока мочи у которых было вызвано гипоактивностью (гипотонией) детрузора. Среди больных данной группы было 15 (55,5%) женщин и 12 (44,5%) мужчин в возрасте от 23 до 54 лет. У 21 пациента (77,7%) гипоактивность мочевого пузыря была связана с повреждениями в люмбо-сакральном отделе спинного мозга и рассматривалась нами как нейрогенная. У 6 (22,3%) больных гипоактивность мочевого пузыря возникла при отсутствии неврологических болезней и вследствие этого была классифицирована как идиопатическая. У всех этих больных были исключены возможные причины инфравезикальной обструкции – детрузорно-сфинктерная диссенергия, ДГПЖ, склероз предстательной железы, стриктура уретры (у мужчин) и выраженный пролапс тазовых органов (у женщин). Все больные сохраняли способность к самостоятельному мочеиспусканию и не применяли периодическую катетеризацию. ■

Таблица 1. Результаты субъективной оценки больными с гипоактивностью (гипотонией) мочевого пузыря эффективности лечения Уропростом

Категории больных	Оценка эффективности лечения			
	Высокая	Средняя	Низкая	Отсутствует
Все больные (n = 27)	8 (29,6%)	10 (37,0%)	7 (26,0%)	2 (7,4%)
В том числе:				
женщины (n = 15)	4 (26,7%)	6 (40,0%)	4 (26,7%)	1 (6,6%)
мужчины (n = 12)	4 (33,3%)	4 (33,3%)	3 (25,0%)	1 (8,4%)
нейрогенная (n = 21)	6 (28,6%)	8 (38,1%)	5 (23,8%)	2 (9,5%)
идиопатическая (n = 6)	2 (33,3%)	2 (33,3%)	2 (33,3%)	0

Таблица 2. Результаты субъективной оценки больными с инфравезикальной обструкцией эффективности лечения Уропростом

Группы больных	Оценка эффективности лечения			
	Высокая	Средняя	Низкая	Отсутствует
Все больные (n = 70)	26 (37,1%)	19 (27,2%)	18 (25,7%)	7 (10,0%)
В том числе:				
с хроническим простатитом (n = 36)	17 (47,2%)	10 (27,8%)	6 (16,7%)	3 (8,3%)
с ДГПЖ (n = 34)	9 (26,5%)	9 (26,5%)	12 (35,3%)	4 (11,7%)

Таблица 3. Изменение максимальной скорости потока мочи (Q_{\max}) и количества остаточной мочи у больных II группы при лечении Уропростом

Группы больных	До лечения	10-е сутки	20-е сутки
Максимальная скорость потока мочи (мл/с.)			
Больные с хроническим простатитом (n = 36)	12,1 ± 2,9	14,6 ± 3,2	14,4 ± 3,0
Больные с ДГПЖ (n = 34)	9,5 ± 2,1	11,3 ± 2,0	12,2 ± 1,6*
Количество остаточной мочи, мл			
Больные с хроническим простатитом (n = 36)	78,2 ± 11,8	66,6 ± 14,2	43,4 ± 10,7*
Больные с ДГПЖ (n = 34)	124,8 ± 13,7	101,4 ± 13,7	88,6 ± 12,5*

* – различие со значением до лечения достоверно ($p < 0,05$)

Во II группу вошли 70 больных (все – мужчины), причиной нарушения оттока мочи у которых оказалась инфравезикальная обструкция. При этом у 36 (51,4%) пациентов непосредственной причиной нарушения мочеиспускания явился хронический простатит, а у 34 (48,6%) – ДГПЖ. Больные с хроническим простатитом были в возрасте от 28 до 48 лет, а больные с ДГПЖ – от 54 до 72 лет. У всех больных были исключены другие заболевания, вызывающие нарушение оттока мочи. Мы не включали в данное исследование больных с постоянными уретральными или эпицистостомическими дренажами, камнями мочевого пузыря, признаками активного инфекционно-воспалительного процесса в нижних мочевых путях и половых органах, наличием опу-

холей тазовых органов, уровнем ПСА более 4 нг/мл, нарушением функции почек (креатинин сыворотки >18 мкмоль/л) и печени (АЛТ, АСТ, общий билирубин, более чем в 2 раза выше верхней границы нормы), а также принимающих лекарственные препараты, влияющие на функцию нижних мочевых путей.

Наблюдаемым больным обеих групп проводили лечение препаратом Уропрост, который назначали по одному ректальному суппозиторию в сутки в течение 20 дней.

Эффективность лечения оценивали на основании субъективной оценки пациентами (высокая, средняя, низкая, отсутствует), динамике показателей урофлоуметрии и количества остаточной мочи, измеренного с помощью УЗИ. Указанные выше обследова-

ния выполняли до начала исследования, на 10-й день лечения и после его окончания.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты исследования указывают на эффективность ежедневного применения Уропроста в течение 20 дней у больных с гипоактивностью детрузора и у больных с инфравезикальной обструкцией. Об этом свидетельствовали как субъективная оценка своего состояния пациентами, так и положительная динамика объективных показателей (скорости потока мочи и количества остаточной мочи).

В таблице 1 представлены результаты субъективной оценки эффективности лечения гипоактивности мочевого пузыря больными I группы. Большинство больных с гипоактивностью мочевого пузыря дали положительную оценку результатам применения Уропроста. На отсутствие какого-либо эффекта от лечения указали только 2 пациента, что составило 7,4% от всех наблюдаемых больных. Мы не отметили каких-либо различий в оценке пациентами эффективности лечения в зависимости от пола больных ($\chi^2 = 0,21$; $p > 0,05$) и типа гипоактивности мочевого пузыря ($\chi^2 = 0,80$; $p > 0,05$). Как среди мужчин, так и среди женщин примерно две трети больных отметили высокую или среднюю степень эффективности лечения. Такое же соотношение больных, давших подобную оценку лечения, было и среди пациентов с нейрогенной и идиопатической гипоактивностью мочевого пузыря.

Положительная субъективная оценка больными эффективности Уропроста сопровождалась динамикой объективных показателей. К окончанию лечения Уропростом отмечено достоверное ($p < 0,05$) увеличение максимальной скорости потока мочи (Q_{\max}). Если до

лечения Q_{max} составляла в среднем $5,1 \pm 1,3$ мл/с., то к 10-му дню лечения увеличилась до $6,0 \pm 1,4$ мл/с. (+17,6%), а к 20-му дню лечения – до $6,6 \pm 1,3$ мл/с. (+29,4%) (рисунок 1). При анализе динамики результатов урофлоуметрии отмечено, что у 7 (25,9%) из 27 больных Q_{max} к окончанию лечения выросла более, чем на 30%, у 9 (33,3%) – от 15 до 30%, у 6 (22,2%) – не более, чем на 15% от исходного уровня, а у 5 (18,6%) больных Q_{max} не увеличился. Мы не отметили различий в динамике показателей урофлоуметрии в зависимости от пола пациентов и формы гипoaктивности мочевого пузыря.

Увеличение скорости потока мочи у больных с гипoaктивностью мочевого пузыря в процессе лечения Уропростом сопровождалось уменьшением количества остаточной мочи (рисунок 1). В начале лечения объем остаточной мочи составлял в среднем $238,7 \pm 29,8$ мл. К 10-му дню лечения он снизился до $176,4 \pm 22,4$ мл (-26,1% по сравнению с исходным значением), а к окончанию лечения – до $158,8 \pm 24,1$ мл (-33,5%) ($p < 0,05$) по сравнению со значением до лечения. Как и в случае с показателями урофлоуметрии, мы не отметили каких-либо различий в динамике объема остаточной мочи в зависимости от пола больных и формы гипoaктивности мочевого пузыря.

Проведен анализ результатов лечения Уропростом больных с инфравезикальной обструкцией (II группа). Всего было проведено лечение 70 мужчин с инфравезикальной обструкцией, у 36 из которых нарушение оттока мочи из мочевого пузыря было вызвано хроническим простатитом, а у 34 – ДГПЖ.

Результаты субъективной оценки больными II группы эффективности лечения Уропростом представлены в таблице 2. Большинство больных как с хроническим про-

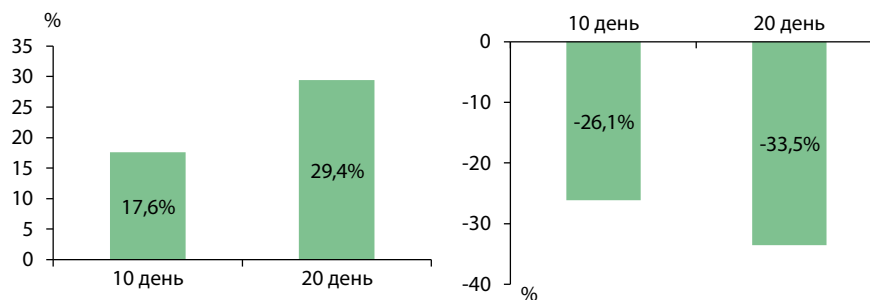


Рисунок 1. Изменение максимальной скорости потока мочи (слева) и объема остаточной мочи (справа) у больных с гипoaктивностью мочевого пузыря при лечении Уропростом ($n = 27$).

статитом, так и с ДГПЖ дали положительную оценку применению Уропроста. Эффективности лечения оценили как высокую 47,2% больных с хроническим простатитом и 26,5% с ДГПЖ. На отсутствие заметного эффекта лечения указали 8,3% и 11,4% больных соответственно. В целом достоверных различий в оценке эффективности Уропроста больными с хроническим простатитом и ДГПЖ не выявлено ($\chi^2 = 4,60$; $p > 0,05$).

Лечение больных II группы Уропростом сопровождалось улучшением показателей, характеризующих отток мочи из мочевого пузыря (таблица 3). Отмечено увеличение максимальной скорости потока мочи и снижение объема остаточной мочи. Максимальная скорость потока мочи к окончанию лечения у больных с хроническим простатитом увеличилась на 19,0% ($p = 0,06$), у больных с ДГПЖ – на 28,4% ($p < 0,05$). Количество остаточной мочи уменьшилось у этих больных соответственно на 44,5% ($p < 0,05$) и 29,0% ($p < 0,05$).

Улучшение оттока мочи из мочевого пузыря у наблюдаемых больных сопровождалось снижением интенсивности ирритативной симптоматики. Так, частота мочеиспусканий у 36 больных с хроническим простатитом снизилась с $11,7 \pm 2,7$ в сутки до лечения Уропростом до $7,4 \pm 2,4$ после его окончания ($p < 0,01$). Подобная динамика отмечена и у 34 больных с ДГПЖ. Частота мочеиспускания у

этих больных снизилась с $9,0 \pm 1,4$ до $6,8 \pm 2,5$ ($p < 0,05$).

Переносимость лечения Уропростом у наблюдаемых нами больных была удовлетворительной. Из 97 пациентов полностью закончили 20-дневный курс терапии 96 больных. Только в одном случае больной досрочно завершил лечение из-за появления зуда в заднем проходе. Всего среди наблюдаемых нами больных на какие-либо побочные действия Уропроста указали 7 человек, что составило 7,2% от общего числа пациентов. В 5 случаях больные отмечали зуд в заднем проходе, 2 пациента указали на метеоризм и диарею, развившиеся в процессе лечения Уропростом. Все указанные побочные проявления благополучно разрешились после окончания лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенных исследований показали возможность применения пептидов предстательной железы у больных с нарушением оттока мочи из мочевого пузыря. Лечение этими препаратами оказалось эффективным как у больных с гипoaктивностью (гипотонией) мочевого пузыря, так и у пациентов с инфравезикальной обструкцией. Возможность использования пептидов предстательной железы для лечения таких состояний основана на их фармакологических свойствах. Эффективность применения этих препаратов у больных с гипoaктивно-

стью детрузора предопределяется их способностью воздействовать непосредственно на гладкомышечные клетки мочевого пузыря, усиливая их сократительную активность [4, 7]. Применение Уропроста оказалось эффективным у больных как нейрогенной, так и идиопатической формами гипoaктивности мочевого пузыря, независимо от пола пациентов.

Пептиды предстательной железы оказались способны улучшать отток мочи из мочевого пузыря у больных с инфравезикальной обструкцией. Эта способность связана, главным образом, с уменьшением непосредственно механического компонента инфравезикальной обструкции вследствие снижения отека предстательной железы под влиянием пептидов простаты. Противоотечное действие пептидных биорегуляторов обусловлено их способностью восстанавливать микроциркуляцию в предстательной железе и оказывать прямое

противовоспалительное действие за счет усиления синтеза антигистаминовых и антисеротониновых антител [3, 6]. Кроме того, у этих больных имеет значение повышение сократительной активности детрузора, что также способствует улучшению оттока мочи из мочевого пузыря. Необходимо отметить, что назначение Уропроста приводило к снижению ирритативной симптоматики и ни в одном случае, несмотря на влияние на сократительную активность детрузора, не привело к увеличению частоты мочеиспусканий или усилению императивных позывов. Возможным объяснением этому может служить выявленная ранее способность простатических пептидов регулировать ритм спонтанной активности детрузора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования указывают на целесообразность применения комплекса

пептидов из предстательной железы Уропрост при лечении больных с нарушением оттока мочи из мочевого пузыря вследствие гипoaктивности детрузора и инфравезикальной обструкции. Эффект препарата основан на его фармакологических свойствах: прямом миотропном действии на детрузор, приводящем к повышению его сократительной активности, и противоотечном действии. Переносимость Уропроста, назначаемого по одному ректальному суппозиторию ежедневно в течение 20 дней, была удовлетворительной. Таким образом, представляется целесообразным включение пептидов предстательной железы в комплексное лечение пациентов с гипoaктивностью мочевого пузыря и инфравезикальной обструкцией легкой и средней степеней, вызванной хроническим простатитом и ДГПЖ. Исследования в данном направлении – весьма перспективными. ■

Ключевые слова: гипoaктивность мочевого пузыря, инфравезикальная обструкция, лечение, пептиды предстательной железы, Уропрост.

Keywords: hyporactive bladder, infravesical obstruction, treatment, peptide complex of prostate, Uroprost.

ЛИТЕРАТУРА

1. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Новый класс биологических регуляторов многоклеточных систем – цитомедины // Успехи совр. Биологии. 1983. Т. 96, № 3. С. 339-352.
2. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г., Кузник Б.И. и др. Влияние полипептидов предстательной железы на систему гемостаза // Фармакол. и токсикол. 1985. № 5. С. 69-72.
3. Петрищев Н.Н., Михайлова Н.А., Горбачев А.Г. и др. Влияние комплекса полипептидов, выделенных из предстательной железы животных, на тромбообразование // Патол. физиология и эксперим. терапия. 1991. № 4. С. 5-6.
4. Введение в биорегулирующую терапию при урологических болезнях / Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г., Кузьмин И.В., Хавинсон В.Х., СПб. Наука. 1996. 93 с.
5. Горбачев А.Г., Напалков П.Н., Тотолян А.А., Хавинсон В.Х. Влияние полипептидного препарата из предстательной железы (простатилена) на показатели иммунного статуса больных хроническим простатитом // Тезисы докладов IV Всесоюзного съезда урологов (10-12 окт. 1990 г.). М. 1990. С. 261-262.
6. Юшков В.В., Хавинсон В.Х. Выявление и анализ противовоспалительной активности иммуномодуляторов // Патол. физиология и эксперим. терапия. 1993. № 2. С. 11-13.
7. Барабанова В.В., Горбачев А.Г., Парастаева М.М., Хавинсон В.Х. Влияние пептидов предстательной железы на сократительную активность гладкомышечных клеток мочевого пузыря // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 1993. Т. 79. № 2. С. 90-96.
8. Болонина В.П., Михеев В.С. Эффект витамина С на мутагенность простатилена у мышей // Генетика. 1993. Т. 29. № 7. С. 1095-1098.
9. Михеев В.С., Болонина В.П., Горбачев А.Г. Модификация мутагенности лекарственных препаратов путем их иммобилизации: Эффект иммобилизации простатилена в поливиниловом спирте у мышей // Генетика. 1992. Т. 28. № 8. С. 80-84.
10. Яицкий Н.А., Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г., Айвазян И.А. Лечение острой рефлекторной задержки мочи после операций в области сфинктера прямой кишки // Вестник хирургии. 1996. Т. 155, № 6. С. 80-81.
11. Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г., Айвазян И.А. и др. Влияние простатилена на функциональную активность гладкомышечных органов у хирургических больных (клинико-экспериментальное исследование) // Хирургия. 1999. № 1. С. 47-49.
12. Ткачук В.Н., Горбачев А.Г., Хавинсон В.Х. Применение простатилена при лечении больных хроническим простатитом // Урология и нефрология. 1991. № 6. С. 40-43.
13. Аль-Шукри С.Х., Бобков Ю.А., Горбачев А.Г., Кузьмин И.В. Простатилена в патогенетическом лечении больных хроническим пиелонефритом и простатитом // Урология. 2003. № 6. С. 32-36.
14. Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г., Боровец С.Ю., Белоусов В.Я., Кузьмин И.В. Влияние простатилена на расстройства мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы // Урология. 2005. № 5. С. 25-26.
15. Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г., Кузьмин И.В. Биорегулирующая терапия больных хроническим пиелонефритом // Урология и нефрология. 1997. № 4. С. 6-8.