

ПРИМЕНЕНИЕ ФЕРМЕНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ПОВСЕДНЕВНОЙ ПРАКТИКЕ УРОЛОГА, КАКОВЫ ПЕРСПЕКТИВЫ?

Салимов Илхом Джурабаевич, Мухтаров Шухрат Турсунович, Шавахабов Шавкат Шонасирович
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр урологии,
Республика Узбекистан, г. Ташкент;

УРОЛОГЛАРНИНГ КУНДАЛИК АМАЛИЁТИДА ФЕРМЕНТ ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИ ҚЎЛЛАШ, ИСТИҚБОЛЛАРИ ҚАНДАЙ?

Салимов Илхом Джурабаевич, Мухтаров Шухрат Турсунович, Шавахабов Шавкат Шонасирович
Республика ихтисослаштирилган урология илмий-амалий тиббиёт маркази,
Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.;

USE OF ENZYME PREPARATIONS IN THE EVERYDAY PRACTICE OF A UROLOGIST, WHAT ARE THE PROSPECTS?

Salimov Ikhom Djurabaevich, Mukhtarov Shukhrat Tursunovich, Shavakhabov Shavkat Shonasirovich
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Urology,
Republic of Uzbekistan, Tashkent;

e-mail: info@sammu.uz

Резюме. Кўриб чиқишда тақдим этилган клиник тадқиқотлар тизимли ва рандомизацияланган, битта тадқиқот кўп марказли. Адабиётларни излашда тиббиётнинг турли соҳаларида бовгиалуронидаза азоксимерини қўллаш тўғрисида 300 дан ортиқ ҳаволалар мавжуд, аммо мақолаларнинг аксариятида далиллар базаси етарли эмас.

Калим сўзлар: қовуқ бўйни склерози, фермент препаратлари, бовгиалуронидаза азосимер, трансуретрал аралашувлар.

Abstract. The clinical studies presented in the review are systematic and randomized, one study is multicenter. When searching the literature, there are more than 300 references to the use of bovyhaluronidase azoximer in various areas of medicine, but most of the articles have an insufficient evidence base.

Key words: sclerosis of the bladder neck, enzyme preparations, bovyhaluronidase azoximer, transurethral interventions.

Введение. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов за 2022 год - моно- и биполярная трансуретральная резекция доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ТУР ДГПЖ) до сих пор является «золотым» стандартом в лечении аденомы простаты, объемом 30-80 мл. [1] Несмотря на столь стремительное развитие лазерных технологии в урологии, ТУР ДГПЖ не сдает свои позиции из-за низкой стоимости, непродолжительной «кривой обучения», низком риске интра- и послеоперационных осложнений. Широкое применение данного метода лечения существенно улучшило такие показатели как средний койко-день, интраоперационная кровопотеря, послеоперационная реабилитация, но вместе с тем, увеличился поток пациентов, перенесших данное вмешательство и вернувшихся к урологу из-за развития рубцовых осложнений шейки мочевого пузыря. По данным разных авторов (Lee Y.H [2], Naspro R [3], Moudouni S.M. [4]), у 10-15% пациентов перенесших трансуретральные вмешательства возникают рубцовые осложнения со стороны мочеиспускательного канала и шейки мочевого пузыря. Вероятность наступления рецидива заболевания возрастает при прове-

дении повторных вмешательств и зависит степени нарушения микроциркуляции в шейке мочевого пузыря [5], наличия воспаления в предстательной железе.

Материалы и методы. С целью определения степени изученности проблемы нами проведен поиск и анализ публикаций в Pubmed, Scopus, Cochrane library, e-library, по ключевым словам, «склероз шейки мочевого пузыря, «ферментные препараты», «бовгиалуронидазы азоксимер», «лечение», в результате отобраны 11 публикаций для данного обзора.

Результаты исследования. Склероз шейки мочевого пузыря возникает в 0,4-15% пациентов после трансуретральной резекции ДГПЖ [6] и 8-50% пациентов после открытой аденомэктомии [7]. В причине возникающего склероза играют роль следующие факторы: наличие хронического простатита [8-10] и воспаления ложа аденомы после вмешательства [11], нарушения микроциркуляторного русла ложа ДГП [5]. Риск развития СШМП зависит от вариантов применяемого оперативного лечения, так, после трансуретральной резекции ДГПЖ он составляет 5% [12], гольмиевой энуклеации 1-5% [12, 13], фотоселективной

вапоризации (Green Light) до 10% соответственно [14-16].

Согласно литературным данным нет однозначного и эффективного метода оперативного лечения СШМП, так как высокий риск рецидивирования заболевания, до сих пор не позволяет определить «золотой стандарт» и конкретные рекомендации для специалистов. В последнее время появилось немало статей об эффективности различных препаратов для интраоперационного введения, с целью уменьшения развития повторного рубцевания и борьбы с фиброзом. Среди них введение триамциалона после трансуретральной инцизии простаты гольмиевым лазером [17], введение митомицина С [18,19], инъекция мезенхимальных стволовых клеток [20].

Применение ферментативного препарата бовгиалуронидазы азоксимер. Согласно результатам поиска литературы бовгиалуронидаза азоксимер (выпускается под названием «Лонгидаза®», НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ) применяется при различных заболеваниях, где необходимо предотвращение развития коллагеноза и фиброзного процесса. Результаты мультицентрового рандомизированного исследования эффективности бовгиалуронидазы азоксимера у мужчин после трансуретральной резекции предстательной железы проведенного С.Котовым с соавт. [21] показывают, что в исследуемой группе пациентов отмечалось существенное снижение показателей лейкоцитурии и бактериурии по сравнению с контрольной группой (17,7% против 20,7%), развитие послеоперационных стриктур составило 7 пациентов основной и 8 в контрольных группах.

В другом рандомизированном исследовании, проведенном С.Кузьменко с соавт. [22], изучалась эффективность и безопасность препарата «Лонгидаза®» в форме ректальных и вагинальных суппозиториях в дозе 3000 МЕ на симптомы нижних мочевых путей (СНМП). Результаты исследования демонстрируют статистически значимое снижение СНМП и качества жизни в основной группе пациентов согласно показателям шкалы IPSS, а также, снижение объема простаты.

Еще одно клиническое исследование проведенное А.Г.Мартовым и Д.В. Ергаковым «Использование препарата «Лонгидаза®» при повторных трансуретральных операциях на нижних мочевых путях» [23] демонстрирует результаты применения препарата «Лонгидаза®» в профилактике вторичного склероза шейки мочевого пузыря после трансуретральной лазерной коррекции склероза шейки мочевого пузыря у 87 пациентов. В данном исследовании показана хорошая переносимость и высокая эффективность препарата в профилактике рубцовых осложнений и авторами рекомендовано его применение у больных с рецидивами склероза шейки мочевого пузыря.

Кроме того, профессором Мартовым А.Г. проведено еще одно рандомизированное исследование посвященное эндоскопическому лечению ятрогенных стриктур уретры и профилактике рецидивов с помощью препарата «Лонгидаза®» [28]. В исследовании участвовало 95 пациентов (44 в основной, которым выполнялась внутренняя уретротомия с внутриспонгиозным введением «Лонгидаза®» и 51 в контрольной группе, которым выполнялась только уретротомия), срок наблюдения составил 6 месяцев. Согласно результатам исследования применение препарата «Лонгидаза®» статистически значимо уменьшило частоту рецидива стриктур с 15,5% до 7,5% у данной категории больных.

Поиск литературы показал наличие нескольких исследований посвященных применению препарата «Лонгидаза®» в терапии хронического воспаления простаты [24-27], количество исследуемых пациентов составило 206 пациентов, которые были разделены на группы в соответствии с дизайном исследований. Результаты данных исследований показывают высокую эффективность препарата «Лонгидаза®» в снижении симптомов хронического простатита (ХП), регрессии воспалительно-пролиферативных изменений в предстательной железе и снижает частоту рецидивов ХП [27].

Интересное лабораторное исследование, проведенное Тризна Е. вместе с соавт. [29] доказало, что «Лонгидаза®» разрушает мономикробные и смешанные биопленки, образовавшиеся в результате жизнедеятельности Грамположительных и Грамм-отрицательных бактерий, которые присутствуют в большинстве случаев катетер-ассоциированной инфекции.

Устранение биопленок соответственно снижает выраженность пролиферативного процесса, приводит к лучшему заживлению послеоперационной раны, предотвращает возникновение грубых рубцов.

Применение бовгиалуронидазы азоксимера в профилактике рубцовых послеоперационных осложнений изучалось также после выполнения традиционной чреспузырной аденомэктомии [30]. Исследователи демонстрируют предотвращение развития грубого рубцового процесса, создающего инфравезикальную обструкцию, что выражалось в увеличении скорости мочеиспускания в 2,7 раза и уменьшении объема остаточной мочи в 9,3 раза в основной группе по сравнению с группой контроля.

По данным исследования Т.А. Кирюхиной и соавт. [31] сочетание бовгиалуронидазы азоксимера и наружной магнито-лазерной терапии проведенной 36 пациентам после вмешательств на верхних мочевых путях, значимо уменьшало пиковую систолическую скорость кровотока почки в

1,3 раза, резистивного индекса в 1,2 раза. При этом рубцово-склеротические изменения наблюдались в 2,5% (1 пациент) случаев за период наблюдения 6 месяцев.

Несмотря на то, что вышеуказанные исследования демонстрируют хорошую эффективность и переносимость бовгиалуонидазы азоксимера в профилактике и лечении рубцово-пролиферативных осложнений после хирургических вмешательств на мочевых путях, все ещё остается открытым вопрос о степени рекомендации и уровне доказательности препарата для применения его в повседневной практике уролога.

Выводы. Анализ 11 клинических исследований посвященных применению бовгиалуонидазы азоксимера в урологической практике, показали широкое применение препарата при различных нозологиях, обусловленных развитием воспалительного и пролиферативного процессов. Все исследования, включенные в обзор, являются систематическими и рандомизированными. Несмотря на хорошие отзывы экспертов по применению препарата, все еще недостаточно систематических, рандомизированных исследований по его применению при профилактике первичного склероза шейки мочевого пузыря и рецидивных стриктур уретры, что не позволяет рекомендовать бовгиалуонидазу азоксимер в клинических рекомендациях.

Учитывая вышеизложенное, необходимо проведение хорошо контролируемых, рандомизированных исследований по изучению действия различных изомеров гиалуонидазы в профилактике рубцовых осложнений при различных урологических заболеваниях.

Литература:

1. <https://uroweb.org/guidelines/management-of-non-neurogenic-male-luts>
2. Lee Y.H., Chiu A.W., Huang J.K. Comprehensive study of bladder neck contracture after transurethral resection of prostate // *J. Urology*. 2005. Vol. 65. No 3. P. 498–503
3. Naspro R., Suardi N., Salonia A. et al. Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates >70 g: 24-month follow-up // *Eur. Urol*. 2006. Vol. 50. No 3. P. 563–568.
4. Moudouni S.M., Nouri M., Lrhorfi M.H. et al Secondary sclerosis of the prostatic compartment after surgical treatment of benign prostatic hypertrophy // *Ann. Urol. (Paris)*. 1999. Vol. 33. No 4. P. 252–255
5. Nashivochnikova N.A., Krupin V.N., Klochay V.V. Prevention of Recurrences of Sclerosis of the Neck of the Urinary Bladder. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2011; (3): 171
6. Пытель Ю.А. Медикаментозная терапия гиперплазии простаты. В кн.: Материалы пленума

правления Всерос. общества урологов. Саратов; 1994; с. 5—19.

7. Catalona W.J., Varenhorst E., Alund G. Urethral obstruction secondary to carcinoma of the prostate: response to endocrine treatment. *Urology* 1994; 25: 345
8. Аляев Ю.Г., Винаров А.З. Альфа-адреноблокаторы в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы: настоящее и перспективы. В кн.: Материалы симпозиума. Омск, 23 сентября 1999; с. 2—10.
9. Аляев Ю.Г. Трансректальная доплерография у больных с заболеваниями предстательной железы. М; 2004.
10. Аляев А.В., Амосов А.З. и др. Доброкачественная гиперплазия простаты. Кострома; ФГУИПП: «Кострома»; 2004.
11. Ситдыков Э.Н. Обструктивные осложнения оперативного лечения ДГПЖ. *Казанский мед журнал* 2004; 5: 356—359.
12. Elkoushy MA, Elshal AM, Elhilali MM. Reoperation after holmium laser enucleation of the prostate for management of benign prostatic hyperplasia: assessment of risk factors with time to event analysis. *J Endourol* 2015 ;29(7):797–804. <https://doi.org/10.1089/end.2015.0060>.
13. Fallara G, Capogrosso P, Schifano N, Costa A, Candela L, Cazzaniga W. Ten-year follow-up results after holmium laser enucleation of the prostate. *Eur Urol Focus* 2021;7(3):612-7; <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.05.012>
14. Gilfrich C., May M., Fahlenbrach C., Günster C., Jeschke E., Popken G. Surgical reintervention rates after invasive treatment for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic syndrome: a comparative study of more than 43,000 patients with long-term followup. *J Urol* 2021;205(3):855-63. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001463>.
15. Elshal AM, Elmansy HM, Elhilali MM. Two laser ablation techniques for a prostate less than 60 mL: lessons learned 70 months after a randomized controlled trial. *Urology* 2013;82(2):416–22. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2013.02.074>.
16. Hu B, Song Z, Liu H, Qiao L, Zhao Y, Wang M. A comparison of incidences of bladder neck contracture of 80- versus 180-W GreenLight laser photoselective vaporization of benign prostatic hyperplasia. *Lasers Med Sci* 2016;31(8):1573–81. <https://doi.org/10.1007/s10103-016-2017-5>.
17. Eltahawy E, Gur U, Virasoro R, Schlossberg SM, Jordan GH. Management of recurrent anastomotic stenosis following radical prostatectomy using holmium laser and steroid injection. *BJU Int* 2008;102(7):796–8. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.07919.x>.
18. Mazdak H, Meshki I, Ghassami F. Effect of mitomycin C on anterior urethral stricture recurrence after internal urethrotomy. *Eur Urol*

2007;51(4):1089–92. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2006.11.038>.

19.Vanni AJ, Zinman LN, Buckley JC. Radial urethrotomy and intralesional mitomycin C for the management of recurrent bladder neck contractures. *J Urol* 2011;186(1):156–60. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.03.019>.

20.Castiglione F, Dewulf K, Hakim L, Weyne E, Montorsi F, Russo A. Adiposederived stem cells counteract urethral stricture formation in rats. *Eur Urol* 2016;70(6):1032–41. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.04.022>.

21.SV Kotov, AD Bolotov, SV Belomyttsev, Surenkov ND, AV Vorobyova. Multicenter randomized study of bovyhalyu-ronidase azoximer (Longidaza) in men after transurethral resection of the prostate/ *Urologiia* 2021 Jun;(3):61-69.

22.Kuzmenko AV, Kuzmenko VV, Gyaurgiev TA, Vinnik YY. [An observational randomized study of the efficacy and safety of the drug Longidase, vaginal and rectal suppositories 3000 iu in the treatment of patients with symptoms of the lower urinary tract on the background of benign prostatic hyperplasia]. *Urologiia*. 2021 Dec;(6):57-65.PMID: 34967166 *Clinical Trial. Russian*.

23.А.Г. Мартов Д.В. Ергаков Использование препарата Лонгидаза® при повторных трансуретральных операциях на нижних мочевых путях. "ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Урология и Нефрология" №1 (4)

24.Е.В. Кульчавеня, О.П. Швецова, А.А. Бреусов Обоснование назначения и эффективность препарата Лонгидаза у больных хроническим простатитом DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2018.4:64-71>

25.Оценка эффективности лечения больных хроническим простатитом препаратом Лонгидаза 3000 МЕ / В. П. Авдошин, Т. Г. Михайликов, М. И. Андрюхин [и др.] // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2010. – Т. 19. – № 4. – С. 93-97. – EDN TNHIMF.

26.Пушкарь, Д. Ю. Лонгидаза в лечении хронического простатита / Д. Ю. Пушкарь, А. В. Зайцев, А. С. Сегал // *Урология*. – 2006. – № 6. – С. 26-28. – EDN NYMFSD.

27.Бактериальный простатит и фиброз предстательной железы: современный взгляд на лечение

и профилактики / А. В. Зайцев, Д. Ю. Пушкарь, Л. А. Ходырева, А. А. Дударева // *Consilium Medicum*. – 2016. – Т. 18. – № 7. – С. 14-18. – EDN XAAAJR.

28.Мартов, А. Г. Эндоскопическое лечение ятрогенных стриктур уретры: профилактика рецидивов с помощью препарата Лонгидаза / А. Г. Мартов, Д. В. Ергаков // *Эффективная фармакотерапия*. – 2014. – № 41. – С. 4-11. – EDN TCFDCN.

29.Trizna E, Baidamshina D, Gorshkova A, Drucker V, Bogachev M, Tikhonov A, Kayumov A. Improving the Efficacy of Antimicrobials against Biofilm-Embedded Bacteria Using Bovine Hyaluronidase Azoximer (Longidaza®). *Pharmaceutics*. 2021 Oct 20;13(11):1740. doi: 10.3390/pharmaceutics13111740. PMID: 34834156; PMCID: PMC8622991.

30.Профилактика рубцовых изменений шейки мочевого пузыря после открытой чреспузырной аденомэктомии / Т. И. Деревянко, И. М. Лайпанов, Р. М. Кадиев, В. А. Путилин // *Эффективная фармакотерапия*. – 2012. – № 42. – С. 40-43. – EDN SLTZCT.

31.«Эффективность Лонгидазы в профилактике рубцово-склеротических процессов после оперативных вмешательств на мочевых путях» Т.А. Кирюхина, М.И. Андрюхин, С.А. Пульбере, В.П. Авдошин Кафедра урологии и оперативной нефрологии, Российский университет дружбы народов//*Вестник РУДН, серия Медицина*, 2013 №1

ПРИМЕНЕНИЕ ФЕРМЕНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ПОВСЕДНЕВНОЙ ПРАКТИКЕ УРОЛОГА, КАКОВЫ ПЕРСПЕКТИВЫ?

Салимов И.Дж., Мухтаров Ш.Т., Шавахабов Ш.Ш.

Резюме. Клинические исследования, представленные в обзоре, являются систематическими и рандомизированными, одно исследование мультицентров. При поиске литературы встречается более 300 упоминаний по применению бовгиалуронидазы азоксимера в различных направлениях медицины, однако большинство статей имеют недостаточную доказательную базу.

Ключевые слова: склероз шейки мочевого пузыря, ферментные препараты, бовгиалуронидазы азоксимер, трансуретральные вмешательства.