

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ 2

2011

урология

Люди. События. Даты

Итоги V Всероссийской научно-практической конференции
«Рациональная фармакотерапия в урологии 2011»

Интервью с директором НИИ
урологии Минздравсоцразвития РФ
О.И. АПОЛИХИНЫМ

Клинические исследования

Препараты клюквы в урологической
практике

Возможности варденафила в лечении
эректильной дисфункции

Адъювантная терапия мышечно-
неинвазивного рака мочевого пузыря



МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС МАКМАХ/ESCMID

ПО АНТИМИКРОБНОЙ / 18-20 мая / / 2011 • Москва / ТЕРАПИИ

Гостиница «Космос»,
проспект Мира, 150 (ст. м. ВДНХ)

ОРГАНИЗАТОРЫ

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Европейское общество по клинической микробиологии
и инфекционным болезням (ESCMID)

НИИ антимикробной химиотерапии

ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ

Гостиница «Космос», г. Москва, пр-т Мира, 150 (ст. м. ВДНХ)

Директор Издательского дома
Группы компаний «Медфорум»
А. СИНИЧКИН
(sinmed@mail.ru)

Директор отдела рекламы
В. ВОЙЛАКОВ
(med@webmed.ru)

Менеджер по продвижению проекта
Т. ФАЛЕЕВА (med1@webmed.ru)

Редакция журнала:
выпускающий редактор
А. ЗИМЕНКОВА

медицинский редактор Л. ГОЛОВИНА

пишущий редактор Н. ТОКАРЕВА

ответственный секретарь
И. РЕПИНА

корректоры Е. САМОЙЛОВА,
М. ПАНФИЛОВА

дизайнер А. СУШКОВА

фотосъемка М. БАЛТАБАЕВ,
А. ШАНИН, Д. ЖДАНОВИЧ

подписка и распространение
Т. КУДРЕШОВА
(podpiska@webmed.ru)

Редакционный совет:

Ю.Г. АЛЯЕВ, О.И. АПОЛИХИН,
В.В. БОРИСОВ, А.З. ВИНАРОВ,
С.П. ДАРЕНКОВ, А.А. КАМАЛОВ,
В.А. КОВАЛЕВ, М.И. КОГАН,
С.Ю. КАЛИНЧЕНКО, Р.С. КОЗЛОВ,
Б.К. КОМЯКОВ, К.Л. ЛОКШИН,
Н.А. ЛОПАТКИН, О.Б. ЛОРАН,
А.М. МИЛЛЕР, А.Г. МАРТОВ,
Т.С. ПЕРЕПАНОВА, С.Б. ПЕТРОВ,
Д.Ю. ПУШКАРЬ, В.В. РАФАЛЬСКИЙ,
И.В. ЧЕРНЫШЕВ

Издательский дом
Группы компаний «Медфорум»:
127422, Москва,
ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3
Тел. (495) 234-07-34, www.webmed.ru

Издание зарегистрировано
Федеральной службой по надзору
за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций
и охране культурного наследия
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Тираж: 8 500 экз.

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов. Любое воспроизведение
материалов и их фрагментов возможно только
с письменного разрешения редакции журнала.
Мнение редакции может не совпадать
с мнением авторов.

Содержание

Люди. События. Даты

V Всероссийская научно-практическая конференция «Рациональная фармакотерапия в урологии 2011».

Главный форум отечественной урологии

2

Интервью с директором НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ,
профессором О.И.АПОЛИХИНЫМ. Лучшее лекарство – профилактика

8

Интервью с профессором М. ПОППОМ. Гармония, проверенная наукой

10

Заболевания предстательной железы

А.И. НЕЙМАРК, Б.А. НЕЙМАРК, Н.А. НОЗДРАЧЕВ

Клиническое значение препарата Сонизин в лечении больных
доброкачественной гиперплазией предстательной железы

14

И.А. АБОЯН, В.Э. АБОЯН, Л.З. ХАНАМИРОВА, С.И. ЛЕМЕШКО,
О.В. ЗИНЬКОВСКАЯ, В.А. СКНАР

Влияние препарата Индигал на клинические и морфологические показатели
у пациентов с доброкачественной гиперплазией простаты и простатической
интраэпителиальной неоплазией

18

Мочекаменная болезнь

Н.К. ДЗЕРАНОВ, Д.А. БЕШЛИЕВ, Е.В. ЧЕРЕПАНОВА

Цитратная метафилактика в лечении уратного нефролитиаза

24

Н.И. КАЗЕКО, С.В. ХИЛЬКЕВИЧ

Применение препарата Полиоксидоний в комплексной терапии
хронического пиелонефрита на фоне мочекаменной болезни

28

Андрология

Ю.Г. АЛЯЕВ, Л.М. РАПОПОРТ, Д.Г. ЦАРИЧЕНКО, С.В. СТОЙЛОВ,
Т.М. ГАНЖА, Ю.Л. РАПОПОРТ

Возможности варденафила в терапии эректильной дисфункции
у больных после ТУР гиперплазии простаты

34

Онкоурология

И.В. ЧЕРНЫШЕВ, Ю.В. САМСОНОВ

Адъювантная терапия мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря

39

Инфекции мочевых путей

Д.А. СЫЧЕВ

Применение препаратов клюквы в урологической практике:
взгляд клинического фармаколога

44

Медицинский форум

XIV заседание Московского регионального отделения Российского общества
онкоурологов «Современные возможности лекарственного
лечения рака почки». Приоритет таргетной терапии

50

III Всероссийская урологическая видеоконференция «Оперативное
лечение заболеваний органов мочеполовой системы».

Новый формат общения урологов

52

IX Российский научно-образовательный форум Мужское здоровье
и долголетие».

Внимание здоровью мужчин

54

Литература

58



V Всероссийская научно-практическая конференция



Главный форум отечественной урологии

В феврале 2011 г. в Центральном доме ученых РАН (Москва) состоялась V Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Рациональная фармакотерапия в урологии 2011». Организаторами конференции выступили Министерство здравоохранения РФ, Российское общество урологов и ФГУ «НИИ урологии» Минздравсоцразвития РФ.

Научная программа конференции включала самые актуальные вопросы современной урологии, для освещения которых были приглашены авторитетные отечественные и зарубежные специалисты. Обсуждались проблемы диагностики и лечения инфекционно-воспалительных урологических заболеваний, в том числе новинки

и достижения медикаментозной терапии.

Открыл пленарное заседание директор НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ, профессор О.И. АПОЛИХИН. Его выступление было посвящено структуре расходов при высокотехнологичной помощи в урологии и возможностям оптимизации затрат. По сравнению с другими лечебными

учреждениями НИИ урологии лидирует по числу больных, получивших высокотехнологичную медицинскую помощь, которая оказывается с помощью сложных и уникальных технологий, обладающих большой ресурсоемкостью. Один из способов оптимизации медицинской помощи и снижения затрат на лекарственные средства, по мнению профессора Аполихина, – это проведение первичной профилактики (пропаганда здорового образа жизни, устранение факторов риска, диспансеризация).

Не в первый раз принимал участие в конференции вице-президент Международного общества по антимикробной химиотерапии, член Европейского общества «Инфекции в урологии», профессор Курт НАБЕР. В этом году он представил новую классификацию инфекций



«Рациональная фармакотерапия в урологии 2011»



мочевых путей (ИМП). Необходимость в создании классификации назрела уже давно. При определении тактики лечения сложным остается вопрос разделения на «осложненную» и «неосложненную» ИМП. Нет единой точки зрения, являются ли такие факторы, как беременность, постменопауза, мужской пол, сахарный диабет, обструкция и почечная недостаточность, параметрами для опре-

деления «осложненной» ИМП. Профессор Набер разработал классификацию ORENOC, в которой постарался учесть факторы риска рецидива, сопутствующей нефропатии, экстраурогенитальные, урологические, неразрешимые (обструкция, нейрогенные расстройства) факторы риска. Классификация была заранее размещена на сайте www.uro.ru, поэтому ее обсуждение на конфе-

ренции получилось предметным и продуктивным. В ходе дискуссии была отмечена громоздкость классификации и даны рекомендации для дальнейшей доработки перед внедрением ее в клиническую практику.

Важную проблему современной урологии обозначил директор НИИ антимикробной химиотерапии, д.м.н., профессор Р.С. КОЗЛОВ. В России сложи-



Профессор Курт Набер



Профессор Р.С. Козлов

V Всероссийская научно-практическая конференция

лась парадоксальная ситуация – при низком уровне потребления антибиотиков наблюдается высокая резистентность возбудителей инфекции. К сожалению, высокие показатели резистентности сложно преодолеть только назначением новых антибактериальных препаратов ввиду их редкого появления в последние годы. Следовательно, необходимо более рационально подходить к выбору антимикробных препаратов, оценивать их эффективность с точки зрения резистентности микроорганизмов к антибактериальной терапии и оптимизировать их использование. Р.С. Козлов указал на пути решения проблемы – комбинирование препаратов, изменение режима дозирования, применение ступенчатой терапии. В последнее время все большее значение уделяется понятию «параллельный ущерб», который профессор Козлов назвал «неизбежным биологическим явлением». «Параллельный ущерб» характе-

в последнее время, основным возбудителем ИМП остается кишечная палочка. При выборе антибактериального препарата надо помнить, что аминопенициллины полностью потеряли активность в отношении кишечной палочки. Хорошо зарекомендовали себя цефалоспорины III–IV поколений и карбапенемы, устойчивость к которым находится на очень низком уровне в течение многих лет. Например, при внебольничных осложненных ИМП уровень резистентности к карбапенемам близок к 0%. Кроме того, карбапенемы обладают высокой активностью в отношении *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС). Перечисленные возбудители являются ведущими возбудителями тяжелых внебольничных и нозокомиальных ИМП в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

Новую группу карбапенемов представляет эртапенем, который отличается от имипенема и меропенема спектром антимикробной активности: препарат активен в отношении БЛРС и AmpC-продуцирующих энтеробактерий и неактивен против неферментирующих грамотрицательных патогенов. Также эртапенем обладает улучшенными фармакокинетическими свойствами, что позволяет назначать его один раз в сутки. Завершая свое выступление, Р.С. Козлов подчеркнул, что арсенал средств, которым располагают сегодня специалисты, позволяет эффективно лечить урологические инфекции. «Наша с вами задача – использовать эти препараты рационально, чтобы устойчивость к антибиотикам сохранялась на низком уровне», – подчеркнул профессор Козлов.

Тему оптимизации антибактериального лечения больных с урогенитальной инфекцией продолжила д.м.н. Т.С. ПЕРЕПАНОВА. Главными проблемами лечения бактериальной инфекции, по мнению профессора Перепановой, являются рост числа резистентных

возбудителей при амбулаторных и госпитальных ИМП, повышение частоты полирезистентных возбудителей инфекции. По статистике, более 25% инфекционных заболеваний в ЕС вызваны резистентными бактериями.

При небольшом количестве разрабатываемых новых антибиотиков единственным способом избежать резистентности является рациональное применение существующих антибактериальных препаратов. Профессор Перепанова предложила такие методы борьбы с резистентностью, как дескалационная терапия, регулирование длительности антимикробной терапии, комбинированное применение антибиотиков (единственная группа препаратов, которые перекрывают весь спектр действия и комбинирование которых нецелесообразно, – карбапенемы).

В наибольшей степени стремительному росту резистентности возбудителей способствует быстрое распространение генов резистентности между бактериями, нерациональное, а также чрезмерное использование антибиотиков, когда антибактериальная терапия не требуется и/или длительность ее не обоснована. Особенно обеспокоены урологи ростом резистентности среди определенных грамотрицательных возбудителей, в первую очередь *E. coli*, с продукцией БЛРС. БЛРС продуцируются в основном энтеробактериями, подвергаются гидролизу пенициллины, цефалоспорины, монобактамы. Инфекции, вызванные БЛРС, характеризуются высоким уровнем распространенности и летальности, высокими затратами на лечение и возможностью передачи продуцентов к внебольничным штаммам. Т.С. Перепанова рассказала о проведенном в НИИ урологии исследовании микробного спектра и резистентности к терапии. Были выделены основные возбудители, среди них *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, 42,6% составили БЛРС-продуцирующие, причем



Профессор
Т.С. Перепанова

ризуется нежелательной селекцией возбудителей инфекции, что приводит к росту показателей резистентности. Исследование антимикробной резистентности UTIAP, которое проводится уже более 10 лет, показало, что, несмотря на некоторые изменения этиологической структуры инфекций



«Рациональная фармакотерапия в урологии 2011»

в 2010 г. зафиксирован их значительный рост по сравнению с 2009 г. Наибольшая чувствительность БЛРС-продуцентов (более 85%) наблюдалась к амикацину и карбапенемам.

Одним из наиболее эффективных карбапенемов является эртапенем, который характеризуется высокой бактерицидной активностью в отношении *E. coli* и, как все карбапенемы, обладает широким спектром антимикробного действия (грамположительные, грамотрицательные, анаэробы и грамотрицательные *Enterobacteriaceae*). Назначать эртапенем рекомендуется при тяжелом остром пиелонефрите, иногда неосложненном, препарат не обладает активностью по отношению к синегнойной палочке и поэтому не провоцирует развитие резистентности к этому возбудителю. Одно из важных преимуществ эртапенема заключается в том, что его применение экономически выгодно, рекомендуемая доза – 1 раз в сутки по 1 г. Т.С. Перепанова также подняла вопрос предоперационной антимикробной профилактики при урологических вмешательствах, которую необходимо проводить всем пациентам при трансректальной биопсии простаты и пациентам с высоким риском при выполнении цистогграфии, цистоуретроскопии и др. Препаратами выбора при антибактериальной профилактике являются защищенные бета-лактамы, фторхинолоны, аминогликозиды, цефалоспорины в сочетании с метронидазолом. Особое внимание слушателей профессор Перепанова обратила на то, что любой антибиотик, назначенный после того как рана зашита или после завершения эндоскопической операции, не влияет на частоту возникновения раневой инфекции. При длительном послеоперационном дренировании мочевых путей с помощью уретрального катетера, катетера-стента, нефростомы антибактериальная профилактика и лечение неэффективны, что может быть использовано для оптимизации антибактериальной терапии после вмешательства.

Продолжил заседание профессор Михаэль ПОПП из Германии, который рассказал о научном подходе к лечению препаратами из растительных трав – фитониринге. Он поделился опытом своей компании, успешно совмещающей исследования, разработку, производство и продажу высококачественных стандартизованных фитопрепаратов, прошедших фармакологические и клинические испытания.

Одной из важнейших проблем, связанных с инфекциями в урологии, является формирование микробных биопленок. Биопленки становятся причиной до 70% госпитальных инфекций (хронического бактериального простатита, рецидивирующего цистита, инфицированных камней в мочевых путях, катетер-ассоциированной ИМП и др.). Неудивительно, что этот вопрос приобретает все большую значимость. Профессор из Венгрии Петер ТЕНКЕ в своем докладе дал такое определение биопленкам: это «скопление микроорганизмов и внеклеточных продуктов их жизнедеятельности, формирующих структурированное сообщество на твердой поверхности». Образованию биопленок способствуют бактериальная инфекция и искусственные медицинские имплантаты (катетеры, стенты и т.д.) в среде с высокой скоростью потока. Биопленки препятствуют диффузии антибиотиков, в этом заключается сложность их уничтожения. Профессор Ю.М. РОМАНОВА из НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалея предложила следующие способы борьбы с ними: применение антиадгезивных материалов, ингибиторов QS системы, конструирование терапевтических фагов, веществ, разрушающих матрикс биопленки, и др. Профессор Романова рассказала, что в процессе образования пленка проходит пять основных стадий: первая – первичное прикрепление клеток к поверхности и синтез

полисахаридов; вторая – необратимое прикрепление и начало формирования матрикса; третья и четвертая стадии созревания – привлечение бактерий, имеющих сродство к матриксу; пятая – дисперсия – разрушение или выход отдельных бактерий из состава пленки. На созревание биопленок большое влияние оказывают сигналы внешней среды:



Профессор
Петер Тенке

механические (свойства поверхности), пищевые (метаболические), неорганические молекулы, осмотическое давление, сигналы хозяина, субингибирующие концентрации антибиотика, кворум-сигналы.

Особое внимание на конференции было уделено медикаментозной терапии урологических заболеваний. Обсуждалась современная фармакотерапия рака почки, неосложненных ИМП, была развернута дискуссия по лечению рецидивирующих циститов. Говорили об антибиотиках-генериках и их отличии от оригинальных препаратов, свою точку зрения высказали микробиолог и клинический фармаколог. Специалисты единодушно отдали предпочтение оригинальным препаратам, убедительно доказав их преимущество перед генериками.

Современные рекомендации по медикаментозному ведению больных



V Всероссийская научно-практическая конференция

с хламидийной и микоплазменной инфекцией были даны проф. М.А. ГОМБЕРГОМ. Исследование оценки эффективности лечения урогенитальной инфекции, ассоциированной с *M. genitalium*, показало, что микоплазмы требуют обязательной эрадикации независимо от наличия симптомов. Самыми активными в этом отношении антибиотиками являются джозамицин и доксициклин.

Профессор Т.С. Перепанова познакомила слушателей с еще не опубликованными данными российского мультицентрового исследования, посвященного оценке эффективности лечения пациентов с симптоматической доброкачественной гиперплазией простаты и хроническим бактериальным простатитом в результате комбинированной терапии левофлоксацином 500 мг (28 дней) и альфузозином 10 мг (11 месяцев). Эффективность проведенной терапии составила 96,5%. Профессор К.Л. ЛОКШИН отметил фармакокинетические преимущества левофлоксацина при лечении инфекции мочеполовых органов и мочевыводящих путей по сравнению с другими фторхинолонами. О результатах комбинированной терапии больных ДГПЖ доксазолином (2–8 мг) и комплексным препаратом, содержащим индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат (2 капсулы 2 раза в сутки), рассказал к.м.н. А.В. СИВКОВ. Были оценены безопасность и переносимость у мужчин с ДГПЖ, а также влияние комбинации на показатели уродинамики, изменение объема предстательной железы, степень выраженности урологической симптоматики, качество жизни пациентов, уровень ПСА. По предварительным данным, прогрессирование ДГПЖ не зарегистрировано, выявлено достоверное улучшение симптомов (35%) и качества жизни (32%), отмечена стабилизация объема предстательной железы и показателя ПСА, достоверно улучшились уродинамические параметры.

Эффективность тамсулозина для самостоятельного отхождения камней нижней трети мочеоточника размерами до 7 мм и фрагментов конкрементов после сеансов дистанционной нефролитотрипсии и уретеролитотрипсии продемонстрировал профессор А.З. ВИНАРОВ. По данным Американской урологической ассоциации, камни мочеоточника размером до 4 мм отходят самостоятельно в 85% случаев, 4–5 мм – в 50%, а более 5 мм – только у 10% больных. Учитывая то, что в нижней трети мочеоточника и шейке мочевого пузыря имеются альфа1-адренорецепторы, было проведено исследование клинической эффективности данной группы препаратов у больных с мочекаменной болезнью. Результаты показали эффективность тамсулозина в качестве средства, способствующего улучшению отхождения конкрементов нижней трети мочеоточника, а также фрагментов конкремента после сеансов дистанционной нефролитотрипсии и уретеролитотрипсии. Авторами рекомендовано применение альфа1-адреноблокаторов у пациентов с камнями размером до 7 мм, камнями нижней трети мочеоточника, больным с симптомами «камня нижней трети», больным после дистанционной литотрипсии с камнями любых размеров.

Выбору лекарственной терапии при нейрогенных расстройствах мочеиспускания был посвящен доклад В.В. РОМИХ и А.В. ЗАХАРЧЕНКО. Авторы привели данные об эффективности ботулинического токсина типа А при лечении нейрогенной детрузорной гиперактивности и детрузорно-сфинктерной диссинергии. По данным собственного исследования, после применения данного препарата увеличиваются максимальная цистометрическая емкость и объем при первом произвольном сокращении, улучшается показатель визуальной аналоговой шкалы, оптимизируются другие уродинамические показатели.

К.м.н. М.И. КАТИБОВ провел фармакоэкономическую оценку лекарственной терапии при радикальной простатэктомии. На основании ABC- и VEN-анализов показаны наиболее затратные лекарственные средства, пути оптимизации затрат при радикальной простатэктомии, были приведены принципы рациональной антибактериальной терапии при РПЭ: периоперационная антибиотикопрофилактика, сокращение сроков госпитализации и перевод на пероральную антибактериальную терапию, короткие курсы, выбор препаратов с длительным интервалом дозирования, применение генериков с доказанной эффективностью и монотерапия. Пути оптимизации затрат фармакотерапии при РПЭ М.И. Катиров видит в стандартизации лекарственной терапии, совершенствовании хирургической техники и ранней послеоперационной реабилитации больных.

Научная программа конференции была очень разнообразной и содержательной и включала вопросы медикаментозной терапии самых распространенных урологических заболеваний, таких как простатит, уретрит, цистит, мочекаменная болезнь, урогенитальные инфекции. Многие препараты, о которых шла речь в выступлениях, были представлены на выставке, которая проходила в рамках конференции. Кроме того, на выставочной экспозиции отечественные и иностранные фирмы предложили вниманию участников диагностические приборы и оборудование, инструменты и медтехнику.

Отметим, что конференция объединила более 700 урологов из городов России, Украины, Беларуси, Молдавии, а также из Германии и Венгрии. Такой повышенный интерес специалистов служит подтверждением тому, что организаторам удастся поддерживать высокий уровень проведения форума, тем самым способствуя повышению квалификации врачей, пропаганде и активному внедрению передовых научных достижений в практику. ☺



ЗАДУМАЙТЕСЬ

ИНВАНЗ[†] (эртапенем, MSD) ВВ/ВМ

Карбапенем стартовой терапии

ИНВАНЗ показан для лечения пациентов с инфекциями средней степени тяжести и с тяжёлыми инфекциями, вызванными чувствительными штаммами микроорганизмов, а также для начала эмпирической терапии до момента определения микроорганизмов, вызвавших инфекционные воспаления, такие как:

- | | |
|---|---|
| ✓ Осложнённые интраабдоминальные инфекции | ✓ Инфекции мочевыделительной системы, включая пиелонефрит |
| ✓ Инфекции кожи и подкожной клетчатки, включая инфекции нижних конечностей при сахарном диабете («диабетическая стопа») | ✓ Острые инфекции органов малого таза, включая послеродовой эндометрит, септический аборт и постхирургические гинекологические инфекции |
| ✓ Внегоспитальная пневмония | ✓ Бактериальная септицемия |

Разрешен к применению у детей с 3-х месяцев

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: ИНВАНЗ противопоказан больным с известной гиперчувствительностью к любому из его компонентов или к другим препаратам того же класса, а также больным, имевшим анафилактические реакции на другие бета-лактамы. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ:** Достаточного клинического опыта по применению препарата у беременных женщин не имеется. ИНВАНЗ следует применять во время беременности только если возможная польза от лечения оправдывает потенциальный риск для плода. **ПРИМЕНЕНИЕ У ДЕТЕЙ:** Применение у пациентов в возрасте младше 3 месяцев не рекомендуется. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Взрослые: Большинство нежелательных явлений, о которых сообщалось в ходе клинических исследований, по степени тяжести описывались как легкие или умеренные. В связи с нежелательными явлениями, которые предположительно могли быть связаны с препаратом, эртапенем отменяли у 1,3 % пациентов. Наиболее частые нежелательные явления, связанные с применением эртапенема при его парентеральном применении, включали диарею (4,3 %), местные постинфузионные венозные осложнения (3,9 %), тошноту (2,9 %) и головную боль (2,1 %).

Перед назначением ИНВАНЗа, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по его применению.

Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.



ООО «МСД Фармасьюттикалс»,
119049, Москва, ул. Павловская, 7, БЦ Павловский,
Тел. +7 (495) 916 71 00, Факс +7 (495) 916 70 94
www.merck.com

Реклама

INVZ-2011-RUCA-058-EP

Лучшее лекарство – профилактика



Еще в XIX веке великий русский хирург Николай Иванович Пирогов подчеркивал, что любое заболевание легче предупредить, чем лечить. Он неоднократно говорил: «Фунт профилактики стоит пуда лечения». О вопросах, касающихся профилактики и лечения таких наиболее распространенных урологических заболеваний, как инфекция мочевыводящих путей и мочекаменная болезнь, мы говорили с директором НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ, доктором медицинских наук, профессором Олегом Ивановичем АПОЛИХИНЫМ.

– Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) относятся к наиболее распространенным бактериальным инфекциям человека. Какова эпидемиологическая ситуация по этим инфекциям в России сегодня?

– Действительно, инфекции мочевыводящих путей довольно часто встречаются как в амбулаторной, так и в госпитальной практике. Так, например, вероятность возникновения острого цистита довольно высока и, например, для женщин в возрасте 20–40 лет составляет 25–35%, из них у 25–40% женщин в течение ближайших 6–12 месяцев отмечается рецидив заболевания. Встречаемость острого цистита у женщин составляет 0,5–0,7 эпизода заболевания на 1 женщину в год. Распространенность острого цистита в России, по расчетным данным, составляет 26–36 млн случаев в год. Заболеваемость острым циститом у взрослых мужчин крайне низка и составляет 6–8 случаев ежегодно на 10 тыс. мужчин в возрасте 21–50 лет. Неутешительная статистика по случаям инфекции мочевыводящих путей у детей – считается, что 3% девочек и 1% мальчиков переносят ИМП хотя бы раз в жизни к 11-летнему возрасту. При этом после 2-летнего возраста частота первого ИМП у девочек около 8%, у мальчиков – менее 0,5%. На 1–2-м году жизни ИМП протекает чаще как пиелонефрит, у старших детей чаще как цистит. Как видно из приведенных цифр, инфекция мочевыводящих путей – очень актуальная проблема, на которую, к счастью, можно повлиять и тем самым снизить эту печальную статистику. Я имею в виду забытый принцип советского здравоохранения – профилактику. Профилактика бывает первичной, вторичной и третичной. Первичная профилактика – это программы, направленные на предупреждение развития заболеваний, в данном случае

инфекции мочевыводящих путей. Как правило, первичная профилактика заключается в формировании правильного образа жизни, искоренении вредных привычек, правильном питании и т.д. В России в последние годы внедряются скрининговые программы, которые позволяют выявить заболевание на ранних стадиях, – это вторичная профилактика. Скрининг необходим, так как в нашей стране в направлении социально значимых заболеваний, какими являются и инфекции мочевыводящих путей, и мочекаменная болезнь, и ряд других болезней, преобладает обнаружение заболеваний на поздних стадиях. При этом становится необходимым применение сложных и дорогостоящих методов лечения, что является третичной профилактикой, т.е. устранение последствий уже развившегося заболевания.

– Диагноз «инфекция мочевых путей» был включен в Международную классификацию болезней (МКБ-10) в качестве самостоятельной нозологической формы, тем не менее многие практикующие врачи склонны рассматривать его как «временный, который в ходе проведения диагностических мероприятий трансформируется в конкретную нозологическую форму». Ваше мнение по этому поводу?

– Диагноз «инфекция мочевых путей» – это диагноз первичный. Для каждого заболевания в ходе правильно и тщательно собранного анамнеза, в ходе проведения всего комплекса лабораторно-диагностических и инструментальных обследований должна быть установлена точная локализация инфекции – почки, мочевой пузырь и т.д. Определение топики воспалительного очага необходимо для предотвращения осложнений этой инфекции, что может в корне изменить лечебную тактику.



«Рациональная фармакотерапия в урологии 2011»

– Известно, что около 3% населения планеты страдает мочекаменной болезнью (МКБ). Изменились ли подход, тактика в отношении лечения МКБ в последние годы?

– Мочекаменная болезнь – это болезнь обмена веществ, которую, по сути, мало кто умеет лечить. В последние годы бурно развивается дистанционная литотрипсия, различные методы рентгенэндокопии (перкутанная, трансуретральная). В настоящее время открытые оперативные вмешательства по поводу МКБ выполняются в крайне малом проценте случаев. Конечно, это радует и нас, урологов, и наших пациентов. Но... Опирируя пациента, мы не лечим его от мочекаменной болезни как таковой. Мы всего лишь устраняем ее проявления и осложнения. Ни один больной не застрахован от рецидивов камнеобразования.

– В НИИ урологии, как в головное учреждение ВМП, поступают пациенты с крайне тяжелыми, иногда запущенными случаями МКБ, на которые приходится тратить значительные государственные средства. Как можно уменьшить эти затраты?

– Необходимо все усилия (и государства, и врачей, и самих пациентов) направить на предупреждение развития мочекаменной болезни и/или выявление ее на ранних стадиях. Воспитание, образование населения, формирование элементарных медицинских знаний – все это путь к снижению затрат государства в секторе МКБ. Профилактика начинается с образования. Обучая пациентов, мы достигаем главной цели первичной профилактики – снижаем процент заболеваемости. Например, при риске развития мочекаменной болезни пациенту надо рассказать о правильном питании, питьевом режиме и таким образом предотвратить развитие МКБ или, по крайней мере, уменьшить вероятность возникновения нежелательных последствий. Вторичная профилактика в секторе мочекаменной болезни – это метафилактика, т.е. профилактика

рецидивов камнеобразования. У нас в НИИ урологии на базе Российского центра дистанционной литотрипсии, которым руководит д.м.н., профессор Николай Константинович Дзеранов, разработаны самые современные методы метафилактики МКБ, изданы методические рекомендации для урологов, памятки для пациентов. Нашим пациентам проводится не просто оперативное лечение, им даются подробные рекомендации по диете, питьевому режиму, приему лекарственных средств, в том числе фитопрепаратов. Все наши пациенты после лечения МКБ имеют возможность пройти бесплатную санаторно-курортную реабилитацию на лучших курортах России, где профессионально занимаются проблемой мочекаменной болезни. На высоком научном уровне проблемами метафилактики занимаются урологи Ростова-на-Дону, Санкт-Петербурга, Екатеринбурга, Новосибирска и других городов. Отдельная многогранная тема, которая занимает сектор вторичной и третичной профилактики, – это обучение специалистов. Грамотный врач умеет диагностировать заболевание на ранних стадиях, тем самым уменьшать долю сложных и дорогостоящих вмешательств и значительно экономить средства здравоохранения.

– Кто должен заниматься созданием стандартизированных этапных социальных образовательных медицинских программ по МКБ?

– Такая задача под силу государственным научно-образовательным учреждениям под общим руководством Министерства здравоохранения и социального развития РФ. Федеральные научно-исследовательские институты должны участвовать в разработке и внедрении программ по стандартизации подходов к диагностике и лечению заболеваний, профилактике, образованию на всех уровнях – от пациентов до специалистов. Например, НИИ урологии имеет собственный опыт в разработке стандартизированных под-

ходов в образовании специалистов. В некоторых регионах России начато применение наших программ. Кафедры урологии медицинских университетов, институтов и академий должны непосредственно проводить обучение по разработанным стандартам. СМИ должны взять на себя информационную, санитарно-просветительскую функцию по пропаганде здорового образа жизни среди населения.

– Какое место в современной урологии занимает фитотерапия? Каковы ее перспективы, по Вашему мнению?

– У фитопрепаратов в лечении МКБ и ИМП есть свое место – это вряд ли кто уже будет оспаривать. Прежде всего, это профилактика впервые выявленной МКБ и ИМП, это профилактика рецидивов, это реабилитация пациентов после проведенных оперативных методов лечения. Что важно, недорогие и эффективные фитопрепараты можно и нужно применять на этапе долечивания у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями мочевыводящей системы, которые часто имеют место на фоне МКБ.

– Насколько широкое применение в урологии получил препарат Канефрон® Н компании «Бионорика»? Как он себя зарекомендовал? Проводились ли в России исследования, подтверждающие эффективность препарата?

– Российскими урологами накоплен огромный опыт применения препарата, в частности в НИИ урологии Канефрон® Н используется достаточно широко. Отечественными исследователями проведено значительное число клинических наблюдений по препарату. Он зарекомендовал себя безопасным и эффективным фитопрепаратом, который назначается после всех оперативных методов лечения мочекаменной болезни, входит в противорецидивные курсы при МКБ и хронических воспалительных заболеваниях мочевыводящих путей. ☺

Беседовала В.А. Шадёркина

урология



Гармония, проверенная наукой



Заниматься делом, которое организовали старшие члены семьи, – явление вполне традиционное для Германии. Вот и фармацевт доктор Михаэль ПОПП в 1987 г. возглавил компанию «Бионорика», основанную еще его дедом. За эти годы небольшое предприятие из Нюрнберга Михаэль Попп превратил в солидную компанию по производству фитофармацевтических препаратов с международным размахом исследовательской деятельности и продаж. Наш корреспондент расспросил профессора Михаэля Поппа об истории его компании, нынешнем успехе и философии медицины будущего.

– Профессор Попп, «Бионорика» – это семейное дело. Расскажите, пожалуйста, об истории вашего бизнеса и вашей семьи.

– Мой дед Йозеф Попп всегда испытывал неподдельный интерес к лекарственным растениям. В свое время им была собрана, изучена вся имеющаяся информация о них, и в 1933 г. он основал свою фармацевтическую компанию в Нюрнберге. Собственно, первое описание активных ингредиентов лекарственных трав, сделанное им тогда, легло в основу современных фитофармацевтических препаратов «Бионорики». Конечно, в то время практически не было промышленного производства (в его сегодняшнем понимании), каждый заказ выполнялся индивидуально, почти как у провизоров прошлого века. В 1945 г. к управлению компанией пришли представители второго поколения династии – фармацевт Эрнст Попп (моя тетя), которая наладила уже промышленный выпуск продукции и организовала сеть ее сбыта, и врач-натуропат доктор

Ханс-Оскар Попп (мой отец), внесший существенный вклад в разработку продуктов, выпускаемых фирмой. В 1979 г. наша компания стала одной из первых, кто начал испытывать препараты на основе лекарственных растений в двойных слепых исследованиях, признавая все возрастающую значимость доказательной медицины. Спустя несколько лет, когда уже я возглавил семейную компанию, разросшаяся «Бионорика» переехала из Нюрнберга в Ноймаркт (Бавария).

Первыми из современных фитофармацевтических препаратов компании стали Синупрет® для борьбы с воспалением в околоносовых пазухах (в составе препарата трава вербены и шавеля, корень горечавки, цветки бузины и первоцвета) и Имупрет® (Тонзилгон® Н) (корни алтея, цветки ромашки, трава хвоща, тысячелистника и одуванчика лекарственного, листья ореха грецкого, кора дуба) для лечения инфекций дыхательных путей. Эти препараты сегодня широко используются оториноларингологами в 25 странах мира. Для нас они –

символ не только высокого качества, но и нашей успешной карьеры.

– Вы разрабатываете и производите высокоэффективные растительные лекарственные препараты новейшего поколения. Как удается сочетать вековые народные знания с достижениями современной науки и технического прогресса?

– Действительно, качество растительных препаратов, которые мы производим, является уникальным в отношении и фармакологической, и клинической эффективности. И это объясняется нашими же принципами работы: во-первых, мы используем растения, биологически активные вещества которых изучены в наших лабораториях до мельчайших подробностей. Во-вторых, контролируем соблюдение всех агротехнологий, сбора, хранения, обработки растительного сырья, так что качество мы гарантируем. Точно так же отслеживаются и все производственные технологии. Это совсем иной подход, нежели у наших конкурентов, будь то в России, Германии, и уж конечно, мы значительно превосходим ком-



«Рациональная фармакотерапия в урологии 2011»

пани, которые предлагают растительные лекарственные препараты из Индии или Китая. В этом секторе фармацевтического рынка «Бионорика» рассматривают в качестве примера для остальных производителей. Наш опыт перехода от традиционной медицины к доказательной должен быть интересным и востребованным, так как на современном рынке фитопрепаратов еще великое множество лекарственных растений и препаратов из них, которым этот путь предстоит пройти. Именно поэтому меня, например, приглашают участвовать в работе различных международных комитетов, разнообразных медицинских форумов.

– **Господин Попп, с именем компании «Бионорика» сопряжено такое понятие, как «фитониринг». Кто впервые применил этот термин и что стоит за ним?**

– Этот термин специально для нас (и нашей оригинальной концепции) разработали в творческом агентстве в 2001 г. Мы хотели передать нашу философию, продемонстрировать наше отличие от других производителей. Phytoneering (от phyto – растение и engineering/pioneering – прикладная наука, инженерное искусство/быть первым). Эта стратегия предполагает организацию научно-исследовательских работ, агротехнологии, передового производства, многостадийного контроля качества и мер экологической безопасности по единому замыслу, позволяющему создавать высокоэффективные препараты из растений высокого, стабильного качества. Если хотите, это связующее звено между фитотерапией в классическом варианте и современными ноу-хау фармацевтической отрасли. В этом я вижу концепцию будущей медицины.

– **Тогда в продолжение этого расскажите, пожалуйста, чуть подробнее о технологиях, используемых в производстве, и о том, какое внимание уделяется качеству сырья.**

– Начну со второй части вашего вопроса. Качество сырья – это самое

главное. Как на кухне: из неважного мяса хороший стейк не сделаешь. Поэтому мы отслеживаем весь процесс с самого начала: разрабатываем собственные сорта растений, получаем собственный семенной материал, выращиваем сырье под строгим контролем, гарантируя его качество. А рассказ о технологиях мне хотелось бы начать, на первый взгляд, издалека – с вопроса о естественных науках и естествознании. Боюсь, что люди несколько забыли о том, в чем, собственно, задача естествознания. Это наблюдать за природой, изучать ее и брать лучшее. Вместо эксплуатации природы мы должны лишь разумно использовать ее ресурсы. Несомненно, современные и экологичные технологии здесь играют решающую роль (без них невозможно производить качественные лекарственные препараты), рад, что вы об этом упомянули. К примеру, у нас самое современное и точное аналитическое оборудование (компания получила его первый экземпляр). Но нам важно, чтобы эти высокие технологии использовались в гармоничном союзе с природой, а не против нее.

– **Скажите, пожалуйста, а где выращивается ваше сырье?**

– Выращиваются наши растения в самых разных точках мира: в Германии (в частности в Баварии), Австрии, Венгрии, Польше. Мы чувствуем определенную социальную ответственность и хотим помочь странам, чьим экономикам приходится нелегко, в которых борются с бедностью, поэтому часть растений сегодня выращивается в Албании, в том числе в Косово, в Испании на Майорке, в южной Франции. Замечу, что ежегодно мы выращиваем в два раза больше сырья, чем нам необходимо. Это дает возможность выбраковать все, что вызывает хоть малейшее сомнение.

– **Как отслеживается на этих плантациях соблюдение агротехнологий?**

– Мне кажется, у нас достаточно большой отдел, который отслеживает все этапы выращивания расте-

ний, качество посевного материала и т.д. На всех посевных площадях они проводят мониторинг, все это документируется (с использованием автоматизации), в частности, мы можем, например, всегда сказать, сколько воды получило каждое растение.

– **Используется ли в вашей компании генная инженерия?**

– Наша компания не использует генетически модифицированные растения. Природа невероятно разнообразна. Человечество использует далеко не все ее возможности. На планете еще очень много естественных объектов для изучения.

– **Господин Попп, когда компания «Бионорика» вышла на российский рынок?**

– В 1992–93 гг. мы начали заниматься вопросом регистрации препаратов на российском рынке, и к 1995 г. мы получили ее на наши важнейшие препараты. Через два года (1997 г.) мы уже открыли собственное представительство в России. Возглавил его (и остается бессменным руководителем) господин Маттиас Клаус. Кстати, он хорошо знает традиции русской медицины, где растения и их биологически активные вещества издавна играли большую роль. В России и сегодня существует большое доверие к растительным препаратам. Важно отметить еще один момент: мы хорошо помним кризис на российском валютном рынке, дефолт 1998 г. И хотя «Бионорика» – частное предприятие (я являюсь его владельцем), в отличие от многих других компаний, она в те дни осталась в России. Более того, мы продолжали вкладывать инвестиции в вашу страну, приобрели недвижимость, взяли на работу новых сотрудников. Наладив и упрочив партнерство с оптовиками, с аптеками, мы нашли не только способы совместного выживания, но и пути развития в такой сложной фазе. Сейчас наши обороты растут с каждым годом на 30–40%.

– **Скажите, пожалуйста, насколько серьезна конкуренция в сегменте растительных лекар-**

урология



V Всероссийская научно-практическая конференция

ственных препаратов? И что определяет многолетний успех компании «Бионорика»?

– Это очень интересный вопрос. Не хочу повторяться, но дело, конечно же, опять в качестве – высоком и стабильном, в научно обоснованном доказательстве эффективности и безопасности наших препаратов. То есть любой врач, фармацевт или пациент может в полной мере положиться на то, что, когда он использует наше средство, он, во-первых, применяет эффективный медикамент, а во-вторых, средство, которое имеет стабильное качество от партии к партии. К сожалению, у большинства наших конкурентов этой стабильности качества нет. Замечу, на мой взгляд, это наша отличительная особенность, мы работаем на основании стандарта GMP (международный стандарт надлежащей производственной практики). «Бионорика» – единственная компания, производящая растительные препараты, которая успешно прошла проверку американского сертифицирующего органа FDA.

– «Бионорика» позиционирует себя как исследовательская компания. Известно, что научно-исследовательская работа требует серьезных финансовых вложений. Как это отражается на ценах препаратов?

– Это очень важный момент именно для меня, как для владельца фирмы (я должен беспокоиться о сохранении стоимости акций). Я очень рад, что дела идут хорошо, компания развивается и при этом мне не приходится отказываться от поставленной перед собой цели – развивать фирму с точки зрения научных исследований, а не поступать, как многие другие, – вкладывать огромные деньги исключительно в маркетинг, телерекламу. Затраты на научную деятельность в «Бионорике» составляют более 13% от оборота. Действительно, исследования – это достаточно дорогой и долгий путь, но, как показывает история нашего успеха, он себя в большей степени оправдывает. Конечно, качество имеет свою цену. Но продукция «Бионорики»

все же доступна для большей части населения.

– В середине 2000-х гг. в Германии страховые компании перестали возмещать пациенту расходы на приобретение растительных лекарственных средств (в соответствии с законом), как это сказалось на вашем бизнесе? И что происходит сегодня с фитопрепаратами в Великобритании?

– Как это ни странно, но, действительно, страховщики перестали возмещать расходы именно на более дешевые растительные препараты, которые при этом не имеют побочных эффектов, хотя продолжают компенсировать дорогие синтетические, применение которых связано с большими рисками. Несомненно, это было политически неверным решением, но оно прошло. Впрочем, не удивляйтесь, «Бионорике» этот закон, скорее, помог. Благодаря этому мы смогли получить дополнительные доли на рынке. Дело в том, что пациенты после рекомендации врача (или после того как сами убедились в его эффективности и безопасности), готовы за этот препарат платить из собственного кармана. Надо отметить, что все большее число пациентов, врачей и фармацевтов с возрастающим доверием относится к исцеляющим силам природы, растительных препаратов. На британском рынке несколько иная ситуация. Дело в том, что там до сих пор не было растительных лекарственных препаратов – только БАД (биологически активные добавки). И сегодня, когда закон потребовал от их производителей пройти регистрацию продукции, должен произойти некий «апгрейд», усовершенствование – для того, чтобы они как минимум повысили свое качество. Но даже на это производители, присутствующие на рынке Великобритании, не способны. Мы ждем значительной «очистки» (освобождения) этого рынка, что даст большие шансы нашей продукции. Сейчас мы как раз над этим активно работаем и планируем начать сбыт наших препаратов через собственную компанию «Бионорика UK limited».

– Профессор Попп, познакомьте, пожалуйста, наших читателей с ассортиментным портфелем продукции компании «Бионорика».

– Особую известность компания получила после разработки продукта Синупрет®. На сегодняшний день мы выпустили на внутренний рынок 14 фитопрепаратов, продающихся практически во всех аптеках Германии. Среди них – лекарства для лечения болезней дыхательных путей (Синупрет®, Имупрет®, Бронхипрет®, Тонзипрет®), для облегчения жалоб в гинекологической (Мастодинон®, Климадинон®, Циклодинон®) и урологической сфере (Канефрон® Н), средств для лечения психовегетативных расстройств (Гелариум® Гиперикум), снятия болей, решения проблем с кровообращением. В России препараты компании «Бионорика» представлены примерно в 80–90% аптек в следующем ассортименте: Канефрон® Н, Климадинон®, Климадинон® Уно, Мастодинон®, Циклодинон®, Бронхипрет®, Бронхипрет® ТП, Гелариум® Гиперикум, Синупрет®, Тонзилгон® Н, Тонзипрет®, и объемы продаж этих лекарств год за годом повышаются.

– Один из препаратов, олицетворяющий высокую международную репутацию и успешность вашей фирмы, – «Канефрон® Н» – хорошо известен российским специалистам. Могут ли врачи надеяться на новые разработки фирмы «Бионорика»?

– Да, Вы правы, специалисты из России имеют большой опыт применения препарата Канефрон® Н в качестве противорецидивного средства при хронических воспалительных заболеваниях мочевыводящих путей, мочекаменной болезни после дробления мочевых камней и с целью метафилактики этих заболеваний. Наши исследователи работают активно. И сегодня я уже могу говорить о двух инновационных продуктах. Это новый препарат в борьбе с синуситом, который мы зарегистрируем в Германии в этом году, и препарат от аллергического ринита, который мы планируем к регистрации в будущем году. ☺

Канефрон® Н



МЗ РФ П N 014244/01-2006, П N 014244/02-2006

Растительный лекарственный препарат для лечения и профилактики воспалительных заболеваний почек и мочевых путей

ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ ЛЮБОГО ВОЗРАСТА

- **Оказывает оптимальное комплексное действие:**
 - противовоспалительное
 - диуретическое
 - антимикробное
 - спазмолитическое
 - улучшает кровоснабжение почек
 - нефропротективное
 - антиоксидантное
- Повышает эффективность антибактериальной терапии
- Уменьшает количество повторных обострений цистита и пиелонефрита при профилактическом приеме препарата
- Применяется в комплексной метафилактике МКБ, а также до и после ДУВЛ, способствует отхождению конкрементов
- Хорошо переносится



BIONORICA®

The phytoneering company

<http://www.bionorica.ru>



Клиническое значение препарата Сонизин в лечении больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы

Д.м.н., проф. А.И. НЕЙМАРК, д.м.н., проф. Б.А. НЕЙМАРК,
к.м.н. Н.А. НОЗДРАЧЕВ

По данным международной статистики, доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) наблюдается в среднем у 80% мужчин в возрасте 60 лет и старше. Число людей этой возрастной категории, по данным ООН, к концу XX в. увеличилось более чем в 3 раза. Таким образом, с учетом тенденции старения населения планеты проблема диагностики и лечения ДГПЖ становится все более актуальной задачей современной урологии [1].

Введение

Медикаментозная терапия ДГПЖ – одно из наиболее динамично развивающихся направлений урологии. Многочисленные клинические исследования доказали высокую эффективность медикаментозной терапии ДГПЖ [2, 3]. Вместе с тем механизмы действия некоторых препаратов изучены недостаточно, отсутствуют четкие показания к их применению. Основные группы лекарственных средств, используемых при ДГПЖ:

- гормональные препараты (аналоги гонадотропных рилизинг-гормонов, антиандрогены, гестагены, антиэстрогены, ингибиторы ароматазы, антагонисты пролактина);
- ингибиторы 5-альфа-редуктазы;
- альфа-адреноблокаторы;
- растительные препараты;
- прочие (полиеновые антибио-

тики, аминокислотные комплексы и экстракты органов животных) [4, 5, 6].

Важное значение имеет эффективное симптоматическое лечение больных ДГПЖ, с этой целью обычно назначают альфа-адреноблокаторы. Значительное место среди препаратов данной группы занимают селективные альфа-1-адреноблокаторы, одним из которых является препарат Сонизин 0,4 мг («Гедеон Рихтер»). Сонизин (тамсулозин) – лекарственный препарат нового поколения, который отличается от своих предшественников целым рядом свойств. Сродство препарата к альфа-1a-адренорецепторам, расположенным в простате, намного выше, чем у производных квиназолона (в 10–300 раз). Напротив, сродство тамсулозина к рецепторам подтипа альфа-1b (рецепторы аорты) значительно ниже, т.е.

соотношение альфа-1a/альфа-1b приблизительно в 30 раз выше, чем у производных квиназолона. Вследствие этого гипотензивный эффект препарата сводится к минимуму. Важное терапевтическое преимущество тамсулозина заключается в том, что необходимость в титровании дозы отсутствует. Препарат можно с высокой степенью безопасности применять одновременно с гипотензивными лекарственными средствами различных групп. Снижение интенсивности симптоматики обструкции связано с блокадой альфа-1a-адренорецепторов в предстательной железе, шейке мочевого пузыря и уретре, причем данные изменения происходят в первые дни после начала приема препарата [7].

Основная задача нашего исследования состояла в изучении эффективности и безопасности применения препарата Сонизин 0,4 мг в симптоматическом лечении пациентов с ДГПЖ. Первичными целями исследования были:

- оценка динамики симптомов ДГПЖ по шкале международной системы суммарной оценки заболеваний простаты (IPSS-Q) на фоне применения препарата Сонизин 0,4 мг;
- установление степени выраженности инфравезикальной обструкции, обусловленной ДГПЖ, по данным трансрек-



тального УЗИ, урофлоуметрии, определение объема предстательной железы и остаточной мочи на фоне применения препарата Сонизин 0,4 мг;

- изучение влияния терапии препаратом Сонизин 0,4 мг на эректильную функцию с помощью международного индекса (МИЭФ-5).

Вторичной целью исследования была оценка переносимости препарата Сонизин 0,4 мг путем анализа зарегистрированных нежелательных явлений и динамики лабораторных показателей клинического, биохимического анализов крови и клинического анализа мочи.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 75 больных ДГПЖ старше 50 лет, имеющих среднетяжелые симптомы заболевания (IPSS ≥ 12 баллов), умеренно выраженную инфравезикальную обструкцию ($Q_{\max} > 5$ и ≤ 15 мл/сек), объем простаты ≥ 30 см³ и уровень ПСА ≤ 10 нг/мл. В исследование не включались пациенты, которые на момент визита 0:

- нуждались в оперативном вмешательстве или применении любого другого вида лечения ДГПЖ;
- имели диагностированные заболевания почек, мочевого пузыря, простаты (кроме ДГПЖ и простатита), уретры и другие заболевания, которые могли быть причиной нарушения мочеиспускания;
- имели выраженные нарушения функции печени и/или почек, и/или других жизненно важных органов, сопровождающиеся декомпенсацией их функций;
- не были способны адекватно отвечать на вопросы исследователя, заполнять необходимые документы и применять исследуемые препараты;
- участвовали в исследовании какого-либо другого лекарственного препарата и/или метода лечения.

Пациенты, включенные в исследование методом типологического отбора, были ран-

доминированы на две группы, сопоставимые по возрасту, клиническим проявлениям и лабораторно-инструментальным показателям: 1-я (основная) группа – 35 человек; 2-я (контрольная) группа – 20 человек. Пациенты основной группы получали препарат Сонизин 0,4 мг по 1 капсуле 1 раз в сутки, пациенты контрольной группы получали плацебо по 1 капсуле 1 раз в сутки. Длительность наблюдения составляла 275 ± 9 дней.

Обструктивная и ирритативная симптоматика расстройств мочеиспускания и качество жизни у всех пациентов оценивались с использованием международной шкалы суммарной оценки простатических симптомов IPSS-QOL, проводились пальцевое ректальное и трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы, урофлоуметрия и определение объема остаточной мочи. Производился забор биологических материалов для проведения общего анализа мочи и определения уровня ПСА в сыворотке крови. Для оценки эректильной функции использовался международный индекс МИЭФ-5. Перечисленные исследования проводились до лечения, через 3, 6 и 9 месяцев после начала лечения. В качестве параметров эффективности лечения были выбраны оценка терапевтического эффекта, оценка степени выраженности симптомов ДГПЖ.

Результаты исследования

Средний возраст пациентов основной группы составил $65,7 \pm 15,8$ лет, контрольной группы – $63,8 \pm 12,3$ лет. Многим пациентам обеих групп ранее уже проводилось медикаментозное лечение ДГПЖ. Наиболее часто при этом применялись альфа-адреноблокаторы (23 пациента в 1-й группе и 13 во 2-й группе) и фитопрепараты (5 пациентов в 1-й группе, 3 во 2-й группе). По данным проведенного динамического исследования клинических и биохимических анализов крови достоверные значения лабораторных показателей у пациентов обеих групп колебались в преде-

лах физиологических нормативов либо не имели клинического значения. Достоверного изменения уровня ПСА на фоне монотерапии Сонизином не произошло, так же как и в группе плацебо. По данным трансректального УЗИ простаты на фоне приема препарата Сонизин 0,4 мг и плацебо изменения объема предстательной железы не зафиксировано. При оценке основных показателей мочеиспускания в основной группе в первые дни после начала приема препарата Сонизин отмечено увеличение среднего значения максимальной объемной скорости мочеиспускания. В контрольной группе наблюдалось прогрессивное снижение максимальной объемной скорости мочеиспускания (рис. 1).

При статистическом анализе данных исследования для оценки степени выраженности обструктивной и ирритативной симптоматики ДГПЖ использовалась шкала IPSS. Результаты проведенного анкетирования приведены на рисунке 2. Их анализ показал, что среднее значение суммарного показателя по шкале IPSS в основной группе значительно уменьшилось уже к визиту 2 и прогрессивно снижалось в ходе лечения, тогда как в контрольной группе снижения отмечено не было.

Динамика средних значений оценки пациентом качества жизни при анкетировании по шкале IPSS-QOL приведена на рисунке 3. У пациентов основной группы выявлено достоверное снижение среднего значения оценки качества жизни, причем данные изменения отмечались уже к визиту 2. В контрольной группе отмечено повышение среднего значения качества жизни. Для многих пациентов, принимавших участие в исследовании, важным параметром было сохранение половой функции. Для объективизации данного показателя мы применяли анкетирование по шкале МИЭФ-5. Результаты анкетирования приведены на рисунке 4. В группе плацебо в ходе наблюдения отмечалась тенденция к уменьшению среднего балла по шкале МИЭФ-5. На фоне моноте-



рапии препаратом Сонизин (1-я группа) снижения среднего балла по шкале МИЭФ-5 не отмечено, напротив, прослеживается тенденция к его повышению.

Негативные изменения в общем состоянии пациента, возникновение новых жалоб, патологические отклонения лабораторных показателей (клинического и биохимического исследований крови, клинического анализа мочи) фиксировались в ходе исследования. Изучалась взаимосвязь между нежелательными явлениями и комбинированным применением препаратов, определялись степень тяжести нежелательных эффектов (слабая, умеренная, тяжелая), их продолжительность и клиническая значимость. В ходе наблюдения у некоторых пациентов отмечались расстройство эякуляции (1-я группа – 5,7%; 2-я группа – 5,0% больных), уменьшение объема эякулята (1-я группа – 2,9%; 2-я группа – 5,0% пациентов). Количество нежелательных явлений в обеих группах было сопоставимым, что указывает на хорошую переносимость препарата Сонизин. Характерно, что данные нарушения развивались, как правило, в начале приема препарата (визит 2) и в ходе исследования не прогрессировали.

Обсуждение

Проведенное клиническое исследование показало, что монотерапия препаратом Сонизин при длительном применении способствует уменьшению выраженности инфравезикальной обструкции, обусловленной ДГПЖ, а также позволяет добиться улучшения потенции. Препарат хорошо переносится, имеет минимальное число побочных эффектов, поэтому его можно назначать даже пациентам с патологией сердечно-сосудистой системы.

Заключение

Препарат Сонизин существенно уменьшает клинические проявления заболевания и улучшает качество жизни пациентов с ДГПЖ за короткий период времени при минимальном количестве нежелательных явлений. ☺

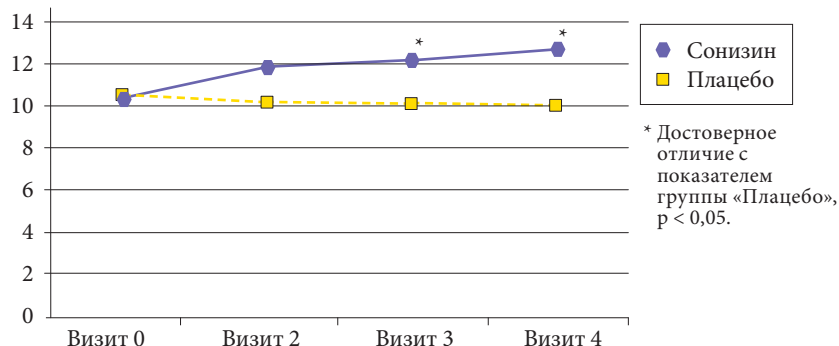


Рис. 1. Динамика показателей максимальной объемной скорости мочеиспускания

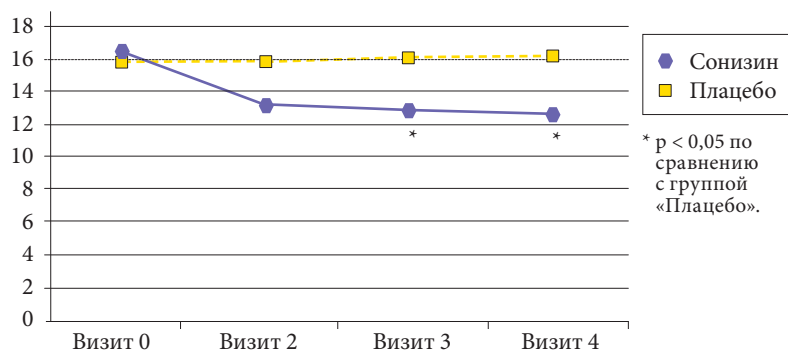


Рис. 2. Динамика средних значений суммарного балла по шкале IPSS

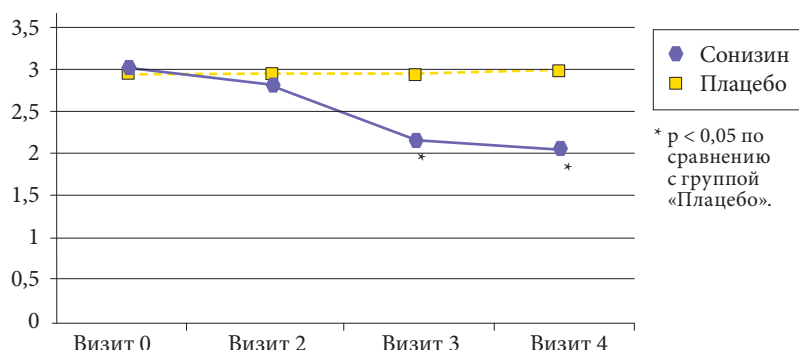


Рис. 3. Динамика средних значений суммарного балла по шкале QOL

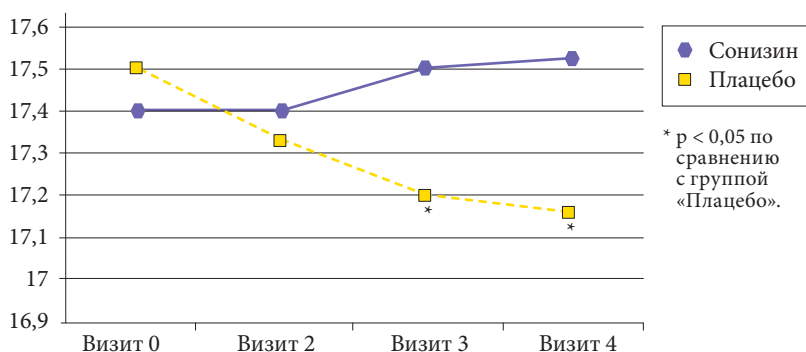


Рис. 4. Динамика средних значений суммарного балла по шкале МИЭФ-5

СОНИЗИН®

тамсулозин



Как раньше ... ЛЕГКО!



- Быстро устраняет дизурию
- Не влияет на АД
- Не требует подбора дозы



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8,
Тел.: (495) 363-3950, Факс: (495) 363-3949, e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru



Влияние препарата Индигал на клинические и морфологические показатели у пациентов с доброкачественной гиперплазией простаты и простатической интраэпителиальной неоплазией

Д.м.н., проф. И.А. АБОЯН, к.м.н. В.Э. АБОЯН,
к.м.н. Л.З. ХАНАМИРОВА, к.м.н. С.И. ЛЕМЕШКО,
О.В. ЗИНЬКОВСКАЯ, к.м.н. В.А. СКНАР

Рак предстательной железы остается одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин среднего и пожилого возраста, причем заболеваемость неуклонно растет год от года. По данным американской статистики, от 17 до 20% мужчин имеют повышенный риск заболевания раком простаты, летальность при этой патологии составляет 2,82–4,73% [22].

Введение

Профилактической мерой, которая позволит частично снизить показатели смертности от рака простаты, является раннее выявление простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН). ПИН высокой степени является главным предиктором развития рака простаты. Так, по данным литературы, при повторной биопсии простаты у пациентов с ПИН низкой степени рак диагностируется в 13–30%, у больных с ПИН высокой степени – в 27–66% случаев. При этом наличие ПИН высокой степени при повторных биопсиях повышает риск разви-

тия рака простаты до 70–73% [2, 21]. Нетрудно сделать вывод, что разработка эффективных методов и лекарственных агентов, способствующих нормализации функциональных и морфологических характеристик предстательной железы, позволит значительно снизить этот показатель. К таким лекарственным агентам относятся содержащийся в овощах семейства крестоцветных индол-3-карбинол (I3C) и наиболее активный из катехинов зеленого чая – эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG). Оба компонента входят в состав препарата Индигал («МираксБиоФарма», Москва) [1]. Од-

нако, несмотря на доказанную в доклинических исследованиях эффективность этих соединений в отношении неопластических образований предстательной железы, клинических исследований в данном направлении до настоящего времени было проведено недостаточно. Вышеуказанные факты послужили поводом для проведения клинического исследования эффективности препарата в качестве профилактического средства, позволяющего воздействовать на предопухолевые процессы в предстательной железе.

Материалы и методы

В 2008–2010 гг. в нашем центре было проведено исследование клинической эффективности, морфологических эффектов и безопасности применения препарата Индигал в сравнении с финастеридом у больных доброкачественной гиперплазией простаты (ДГП) и ПИН. С этой целью были отобраны 50 мужчин, у которых при первичной биопсии предстательной железы была выявлена ПИН. При этом основным критерием включения являлось отсутствие предшествующего хирур-

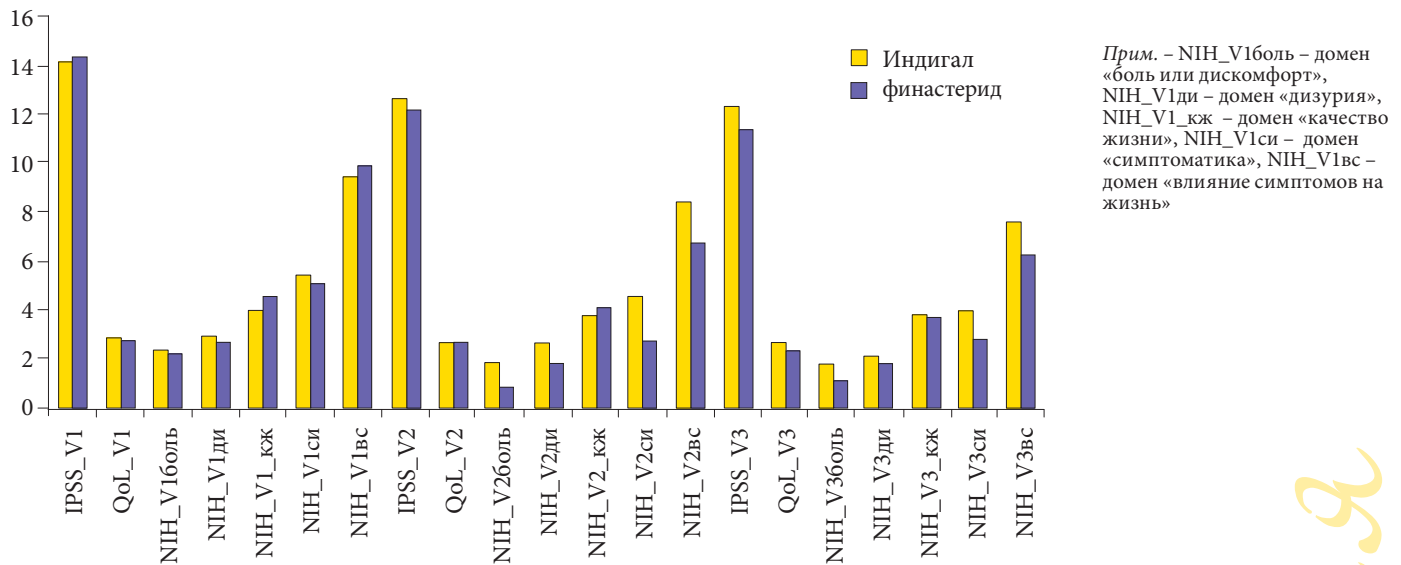


Рис. 1. Динамика индексов IPSS и NIH-CPSI

гического лечения заболеваний простаты и органов малого таза, которое может оказывать значительное влияние на параметры мочеиспускания. Также исключался прием препаратов, влияющих на качество мочеиспускания, на момент начала исследования или менее чем за 2 месяца до него (ингибиторы 5-альфа-редуктазы, альфа-1-адреноблокаторы, растительные экстракты, холинолитики, антидепрессанты, диуретики). Пациенты были рандомизированы на две группы: в первую вошли 30 мужчин, получавших Индигал; вторую группу (контрольную) составили 20 пациентов, принимавших финастерид. Длительность приема исследуемого препарата в обеих группах составила 6 месяцев, в дозировке: Индигал – по 2 капсулы 2 раза в сутки, финастерид – по 5 мг (1 таблетка) ежедневно.

С целью определения эффективности терапии изучали:

- динамику показателей стандартных опросников (IPSS, NIH-CPSI, QoL);
- динамику максимальной скорости потока мочи (Q_{max});
- изменение объема остаточной мочи (V_{res});
- динамику объема предстательной железы;
- динамику морфологических показателей: пролиферативная

активность эпителия (качественная оценка распределения пролиферативных центров, количество клеточных элементов на единицу длины базальной мембраны), плоидность эпителиальных клеток, дифференцированная оценка частоты встречаемости фокусов ПИН и атипической гиперплазии, эпителиальная атрофия.

Также у всех пациентов производился регулярный контроль (каждые три месяца) показателей красной крови, биохимических показателей и уровня простатспецифического антигена (ПСА).

Результаты

Из 50 пациентов, включенных в исследование, согласно протоколу, его завершили 44. Шестеро больных выбыли по различным причинам (3 случая – возникновение нежелательных эффектов, 2 – развитие рака предстательной железы, 1 – отказ от продолжения исследования по личным причинам). Таким образом, количество пациентов, завершивших исследование, в соответствии с листом рандомизации составило: 25 пациентов в первой группе (Индигал) и 19 пациентов во второй группе (финастерид). Статистически значимых отличий в исходных данных пациентов не было, за исключением результа-

тов урофлоуметрии (Q_{max} и Q_{ave}) и объема остаточной мочи. В связи с этим межгрупповых сравнений по указанным показателям не проводилось. В обеих группах на фоне терапии отмечалась тенденция к снижению показателей по всем индексам анкетных опросников, однако статистически значимой она была в первой группе по индексу IPSS (с 14,1 до 12,38 балла), во второй группе – по индексам IPSS (с 14,35 до 11,42 балла), NIH-CPSI домен «дизурия», NIH-CPSI домен «симптоматика» и NIH-CPSI суммарный ($p < 0,01$) (рис. 1). В ходе исследования было показано, что при приеме Индигала не происходит статистически значимого изменения уровня ПСА ($p < 0,05$) и объема простаты ($p < 0,1$), в том числе не было отмечено и увеличения размеров простаты в течение 6 месяцев наблюдения, тогда как финастерид значительно снижает эти показатели (рис. 2 и 3). Оба препарата приводят к существенному росту Q_{max} и Q_{ave} , но не влияют на объем остаточной мочи. Применение Индигала способствует увеличению содержания 2-гидроксистерона (2-OHE1) в моче, при этом определяется тенденция к снижению 16-альфа-гидроксистерона (16- α -OHE1), поэтому соотношение 2-OHE1 к 16- α -OHE1 (2/16)

урология

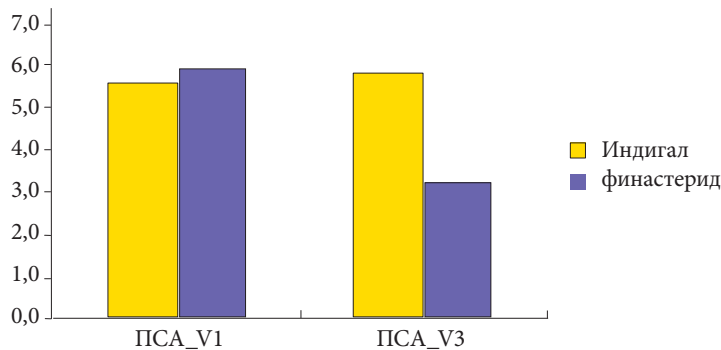


Рис. 2. Динамика показателей ПСА

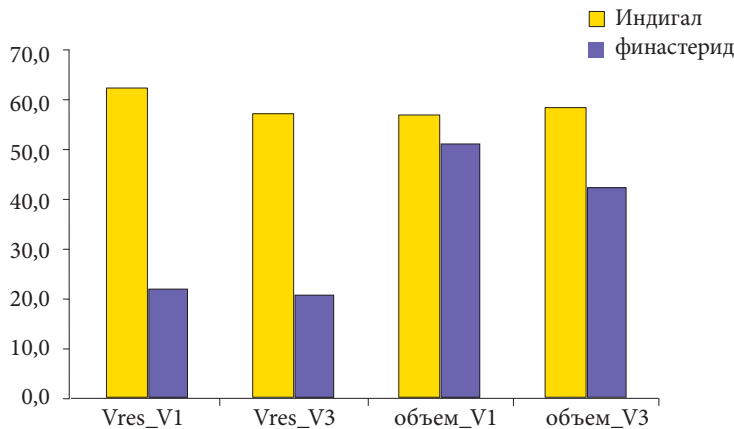


Рис. 3. Динамика количества остаточной мочи (V_{res}) и объема простаты (мл)

также значимо растет (рис. 4). Финастерид не влияет на содержание гидроксиэстронов и соотношение 2/16 ($p < 0,05$). Дополнительный анализ состояния метаболизма эстрогенов был проведен в подгруппах пациентов с различным морфологическим диагнозом в конце лечения. Проверка статистической значимости отличий в показателях метаболизма эстрогенов в подгруппах с различным исходом лечения показала, что в первой группе содержание и соотношение гидроксиэстронов одинаковы у пациентов с наличием и отсутствием ПИН в конце лечения. Во второй группе в подгруппе с сохраняющейся в конце лечения ПИН соотношение 2-ОНЕ1 к 16- α -ОНЕ1 было значимо ниже, чем в подгруппе с регрессировавшей ПИН. Оценка морфологического состояния ткани предстательной железы пациентов, включенных в исследование, показала, что Индигал, как и финастерид, приво-

дит к значимой регрессии ПИН ($p = 0,02$) и уменьшению частоты выявления ПИН ($p = 0,01$), при этом препараты практически одинаково эффективны (табл. 1). Межгрупповых отличий в частотах различных морфологических диагнозов нет. Проведенный анализ не выявил корреляций взаимосвязи между формой ДГП (соотношением строма/паренхимы), степенью выраженности хронического воспаления (в баллах) и основными эффектами терапии в отношении уродинамических показателей, объема простаты, уровня ПСА, метаболитов эстрогенов и индексов симптомов IPSS и NIH-CPSI.

Обсуждение

Сегодня в мире проводится большое количество исследований, направленных на поиски агентов, способных предотвращать развитие рака различной локализации, включая рак предстательной железы. В 1993 г. было начато иссле-

дование по предотвращению рака предстательной железы (Prostate Cancer Prevention Trial – PCPT), главным объектом изучения которого являлся ингибитор 5-альфа-редуктазы финастерид. Результаты исследования показали, что прием финастерида снижает частоту развития рака простаты на 24,8%. Это объясняется тем, что предстательная железа является гормонозависимым органом. [26]. Вместе с тем существуют и иные гормональные механизмы, ответственные за морфологические характеристики простаты и процессы клеточной пролиферации в органах и тканях, например, соотношение различных фракций эстрогенов. Одним из препаратов, оказывающих непосредственное влияние на эти процессы, является Индигал, содержащий два основных действующих компонента: индол-3-карбинол (I3C) и эпигаллокахетин-3-галлат (EGCG).

К настоящему времени накоплен огромный объем экспериментального и практического материала, свидетельствующего о том, что I3C и EGCG – поистине уникальные противоопухолевые соединения, эффективные в отношении большого числа опухолей эпителиального происхождения [3, 5, 7, 11, 25]. Это связано с их способностью блокировать молекулярные механизмы, стимулирующие патологическую клеточную пролиферацию и последующий канцерогенез. Комбинированное использование I3C и EGCG нормализует гормональный баланс, блокирует все основные (в том числе гормоннезависимые) сигнальные пути, приводящие к патологической клеточной пролиферации, устраняет противовоспалительную реакцию, стимулирует апоптоз трансформированных клеток, подавляет патологический рост кровеносных сосудов. В большом количестве экспериментальных исследований



Таблица 1. Морфологические диагнозы пациентов и значимость отличий в их частотах между Визитами 1 и 3

Группа	Число пациентов, Визит 1 (V1)			Число пациентов, Визит 3 (V3)					Балл клинического эффекта
	HPIN	LPIN	Всего	HPIN	LPIN	Здоров (ДГПЖ)	Рак	Всего	
Индигал	16	9	25	12	4	8	1	25	0,36
финастерид	11	8	19	6	7	5	1	19	0,42
Р Индигал/ финастерид	0,680	0,680		0,273	0,114	0,682	0,842		0,743

показано, что I3C и его основное метаболитическое производное – 3,3'-дииндолилметан (DIM) – проявляют высокую противоопухолевую эффективность в отношении рака предстательной железы [22]. Установлено, что в условиях *in vitro* I3C дозо- и времязависимым образом ингибирует рост андроген-зависимых и андроген-независимых клеточных культур предстательной железы. При этом подавляется экспрессия стимуляторов клеточного цикла – циклинов и циклин-зависимых киназ – и, напротив, повышается уровень белков – ингибиторов клеточного деления – p21, p27 [5, 27]. Важнейшим биологическим свойством I3C является способность данного соединения блокировать проведение в клетках простаты андроген-зависимых пролиферативных сигналов на самых первых этапах их реализации посредством ингибирования экспрессии андрогеновых рецепторов [10]. Помимо этого, так же как в других клеточных системах, I3C индуцирует апоптоз простатических клеток [20], опосредованный системой белков Bax/Bcl, а также блокирует сигнальные каскады, активируемые факторами роста и осуществляемые посредством ядерного фактора транскрипции NF-kB [5] и протеинкиназы Akt [6]. Данные сигнальные пути регулируют баланс между клеточной выживаемостью и гибелью и рассматриваются как дополнительная возможность реализации апоптоза в простатических клетках [24]. Кроме

того, на гормон-чувствительных клетках предстательной железы (клеточная культура LNCaP) показана способность DIM конкурентно связываться с андрогенными рецепторами, подавляя таким образом транслокацию их в ядро с последующей активацией генной транскрипции, а также экспрессию промотора гена, кодирующего простатоспецифический антиген ПСА (белок ПСА – специфическая протеаза простаты – является классическим маркером рака предстательной железы, продуцирующимся в избыточном количестве опухолевыми простатическими клетками). В той же работе в результате проведенных структурных исследований было установлено, что по молекулярной геометрии DIM чрезвычайно похож на известный синтетический антиандроген Касодекс [17], который, однако, в отличие от DIM спо-

собствует транслокации андрогеновых рецепторов в ядро. Второй компонент препарата Индигал – EGCG – так же как и I3C, обладает мощными антипролиферативными и проапоптотическими свойствами. Достоверно установлено, что I3C и EGCG блокируют внутриклеточные сигнальные пути, индуцируемые полипептидными ростовыми факторами [19, 23]. Способность EGCG блокировать цитокин-зависимые пути стимуляции опухолевого роста и таким образом подавлять патологические воспалительные реакции доказана еще более убедительно, чем для I3C. На эпителиальных опухолевых клетках различного происхождения установлено, что EGCG в физиологических концентрациях эффективно ингибирует экспрессию ключевого фермента цикла арахидоновой кислоты – циклооксигеназы 2 (COX-2), который

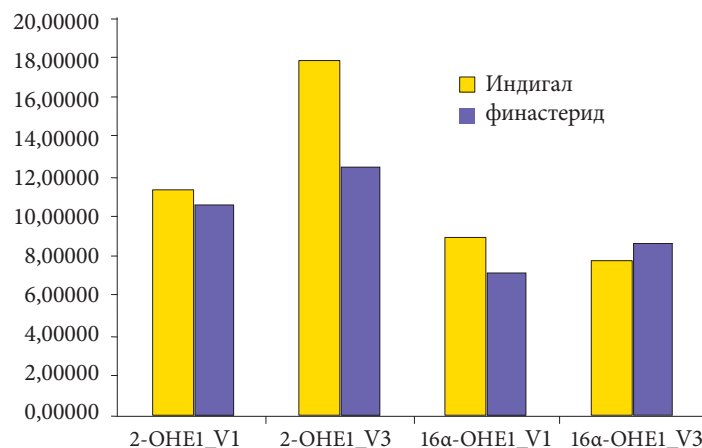


Рис. 4. Динамика метаболитов эстрогенов в моче (нг/мл)



стимулируют митогенные факторы [9, 15]. Кроме того, есть данные, что EGCG ингибирует TNF-индуцируемую активацию ядерного фактора транскрипции NF- κ B, который, как известно, является конечным эффектором сигнальных путей, индуцируемых не только ростовыми факторами, но и провоспалительными цитокинами. Что касается проапоптотических свойств EGCG, то для него, так же как и для I3C, показана способность к коммитированию опухолевых клеток к апоптозу, протекающему по описанному выше митохондриальному механизму. Селективная проапоптотическая активность EGCG (20–100 мкМ) была показана на клеточных моделях гормон-чувствительных и гормон-резистентных клеток молочной железы и простаты [8, 13]. При этом инициировался тот же каскад событий, что и в случае с I3C.

Активные действующие компоненты препарата Индигал – I3C и EGCG – эффективно блокируют основные сигнальные механизмы патологической клеточной пролиферации, индуцируют апоптоз трансформированных клеток, а также подавляют воспалительные реакции и патологический рост кровеносных сосудов.

Еще одной важной составляющей противоопухолевой активности препарата Индигал является способность входящих в его состав компонентов подавлять патологический рост кровеносных сосудов, часто сопровождающий гиперпластические клеточные процессы. В многочисленных экспериментальных исследованиях было показано, что эпигаллокатехин-3-галлат является эффективным ингибитором фактора роста эндотелия

сосудов VEGF – ключевого индуктора ангиогенных процессов [11, 26] – и его рецептора VEGFR [16, 18]. Кроме того, EGCG препятствует самому процессу взаимодействия фактора VEGF с рецептором VEGFR [14].

Основной метаболический продукт I3C – DIM – также обладает антиангиогенной активностью. Установлено, что в условиях *in vitro* микромолярные концентрации DIM эффективно подавляют пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, а также их способность образовывать сосуды. Введенный подкожно экспериментальным животным DIM (5 мг/кг ежедневно) на 74% подавлял неоангиогенез [4].

Таким образом, очевидно, что активные действующие компоненты препарата Индигал – I3C и EGCG – эффективно блокируют основные сигнальные механизмы патологической клеточной пролиферации, индуцируют апоптоз трансформированных клеток, а также подавляют воспалительные реакции и патологический рост кровеносных сосудов, то есть осуществляют множественное блокирование основных звеньев патогенеза гиперпластических процессов в тканях предстательной железы. Результаты проведенного нами клинического исследования подтверждают экспериментальные данные. Так, морфологическое исследование биоптатов предстательной железы у пациентов с выявленной при первичной биопсии ПИН, принимавших Индигал в течение 6 месяцев, показывает значительное уменьшение частоты предопухолевых изменений ткани простаты и/или снижение степени выраженности неоплазии. При этом не отмечено статистически значимой разницы в результатах профилактического приема пациентами финастерида, роль которого в предотвращении рака простаты была показана большим исследованием PCPT.

Выводы

Индигал является безопасным и эффективным препаратом для лечения симптомов ДГП и

профилактики ПИН и соответственно рака простаты. Индигал продемонстрировал сходный с финастеридом уровень эффективности в лечении ПИН. Следует отметить, что в отличие от финастерида Индигал не вызывает снижения уровня ПСА крови, что особенно актуально у группы пациентов с наличием ПИН (группа риска развития рака простаты), поскольку неконтролируемое изменение уровня маркера может негативно повлиять на возможности раннего выявления рака.

Экономическая целесообразность применения Индигала с целью медикаментозной профилактики развития рака простаты заключается в том, что препарат обладает достаточной эффективностью в лечении симптомов ДГП, что также доказывают результаты проведенного исследования. Индигал способствует улучшению обмена эстрогенов у больных с ДГПЖ и ПИН, усиливая конверсию эстрона в 2-гидроксиэстрон и увеличивая соотношение 2-гидроксиэстрона к 16-альфа-гидроксиэстрону. У финастерида подобного действия не отмечено. При этом пациенты с регрессировавшей ПИН характеризуются более благоприятным соотношением метаболизма эстрогенов, что еще раз доказывает значение нормализации гормонального баланса в тканях предстательной железы для профилактики рака.

Индигал не влияет на уровень андрогенов, в отличие от финастерида, что делает его более приемлемым в группе сексуально активных пациентов, поскольку одним из наиболее значимых нежелательных эффектов финастерида является развитие у пациентов симптомов эректильной дисфункции. Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать применение препарата Индигал в клинической практике у пациентов с симптомами ДГП и без таковых в случае выявления ПИН при первичной биопсии простаты с целью профилактики развития рака предстательной железы. ☺

Индигал®



- Блокирует гормон-зависимые и гормон-независимые пролиферативные процессы в ткани предстательной железы при ДГПЖ
- Стимулирует апоптоз в ткани предстательной железы
- Тормозит патологический неоангиогенез
- Предупреждает развитие рака предстательной железы в составе комплексной терапии



БАД. Не является лекарственным средством.
Номер регистрационного удостоверения 77/99/23.3.У.1533.3.07 от 09.03.2007 г.

Реклама

Телефон горячей линии 8-800-555-05-03



ЗАО «МираксФарма»
121059, Москва, ул. Брянская, д. 5
Тел.: +7 (495) 721 20 58
www.mirax-pharma.ru
www.indigal.ru



Цитратная метафилактика в лечении уратного нефролитиаза

Д.м.н., проф. Н.К. ДЗЕРАНОВ, д.м.н. Д.А. БЕШЛИЕВ,
Е.В. ЧЕРЕПАНОВА

Наибольшее число операций и инвазивных вмешательств в урологии до сих пор выполняют в связи с мочекаменной болезнью (МКБ).

В разных регионах удельный вес МКБ среди всех урологических заболеваний колеблется от 25,2% (Уральский регион) до 41,5% (Восточно-Сибирский регион). В целом по Российской Федерации абсолютное число зарегистрированных больных МКБ с 2002 по 2006 г. увеличилось на 9,2%, а показатель, рассчитанный на 100 тыс. населения, – на 9,3%, т.е. с 440,5 до 481,6 случаев [8].

Введение

Существуют эндемичные по МКБ районы. В России в районах с сухим и жарким климатом (Северный и Южный Кавказ) регистрируется высокий уровень заболеваемости уратным нефролитиазом. У жителей Крайнего Севера риск развития МКБ повышен в связи с климатическими особенностями, дефицитом инсоляции, избытком кальциевых солей в питьевой воде, недостатком витаминов в питании. Нефролитиаз является полиэтиологическим заболеванием, при этом у разных больных (или групп больных) в генезе мочевых конкрементов могут принимать участие различные этиологические факторы или их сочетание.

В структуре заболеваемости МКБ в последние годы наблюдается увеличение частоты встречаемости уратного уролитиаза до 20–30%. Число пациентов с

уратным уролитиазом постоянно растет, что объясняется увеличением продолжительности жизни людей, а также влиянием факторов риска: гиподинамией, которая приводит к нарушению фосфорно-кальциевого пуринового обмена, повышенного потребления белковых продуктов и алкоголя, приема некоторых лекарственных средств [17]. Наследственная предрасположенность отмечается почти у 46% больных МКБ, особенно при уратном нефролитиазе [9]. Заболевание регистрируется чаще у мужчин в возрасте 40–60 лет, то есть в наиболее активный период трудовой деятельности. Чаще всего уратный нефролитиаз наблюдается у пациентов с установленным диагнозом «подагра». Причинами образования уратных камней могут быть и факторы местного характера: инфекция мочевыводящих путей, анатомические и патологические

изменения в верхних мочевыводящих путях, приводящие к нарушению адекватного оттока мочи из почек, дисметаболические процессы в организме и почках, расстройства микроциркуляции, усиленное выделение литогенных веществ, нарушение баланса между ингибиторами и промоторами кристаллообразования, стойкие сдвиги кислотности мочи.

Благодаря внедрению современных технологий в диагностику и лечение МКБ частота проявления коралловидной формы уратного нефролитиаза стала крайне редкой, однако отмечена тенденция к увеличению частоты более легких форм. Ультразвуковое исследование и экскреторная урография не всегда позволяют определить количество и размер рентгеннегативных камней. Внедрение в клиническую практику современных методов компьютерной визуализации (спиральная компьютерная томография с денситометрией, мультиспиральная компьютерная томография с трехмерной визуализацией) позволяет со стопроцентной достоверностью установить диагноз, определить показания и оценить эффективность различных методов лечения больных уратным уролитиазом.

Ураты – производные мочевой кислоты в нерастворимой кетоформе – составляют до 19% всех мочевых камней, образуются в резко кислой моче при pH 5,0–5,8. Это конкременты, как правило, округлой формы, нередко уплощен-



ные, без отростков, ярко-желтого, оранжевого, иногда буроватого цвета, плотной консистенции. Патогенез уратного литиаза связан с метаболизмом мочевой кислоты в организме. Мочевая кислота (2,6,8-триоксипурин) – продукт взаимодействия аденина и гуанина, возникающий вследствие превращения гипоксантина в ксантин. В организме человека мочевая кислота образуется во всех тканях, но главным образом в печени в результате распада нуклеотидов, дезаминирования аминокислот и окисления образовавшихся оксипуринов – гипоксантина и ксантина – при участии ксантиноксидазы [3, 17]. Концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови колеблется в пределах 0,12–0,47 ммоль/л. В настоящее время нормой уровня мочевой кислоты в сыворотке крови принято считать значения 0,16–0,38 ммоль/л. Повышение уровня мочевой кислоты свидетельствует о гиперурикемии. Нормальное содержание мочевой кислоты в суточной моче – 1,4–4,2 ммоль/л, увеличение экскреции выше данного порога расценивается как гиперурикурия.

Одной из причин увеличения концентрации мочевой кислоты в крови является повышенное потребление белка на фоне уменьшения двигательной активности. Так, среди лиц умственного труда заболеваемость уратным уролитиазом в 3 раза выше, чем у людей, занятых физическим трудом. Помимо избыточного питания гиперурикемии способствует употребление спиртных напитков: доказана способность алкоголя блокировать выделение почками мочевой кислоты, вызывая ее повышенное содержание в крови. Повышение содержания мочевой кислоты в моче наблюдается при онкологических и гематологических заболеваниях, особенно в периоды проведения цитостатической или лучевой терапии. Это связывают с усиленным нуклеопротеиновым катаболизмом опухолевых клеток, а также с массивным разрушением тканей и форменных элементов крови в процессе цитостатической и лучевой терапии. Мочевая кислота может

накапливаться при приеме некоторых лекарственных средств: мочегонных, антибиотиков, кортикостероидных гормонов. В последнее время появились сведения о формировании уратных камней у лиц, длительное время принимавших слабительные.

Механизм образования уратных камней, равно как и камней другого состава, зависит от физико-химических процессов, происходящих как на уровне организма в целом, так и мочевой системы. Процесс камнеобразования проходит ряд стадий от насыщения и перенасыщения мочи солями к фазам энуклеации, кристаллизации и роста кристаллов до клинически значимых размеров при отсутствии механизмов ингибирования роста кристаллов [12, 15, 22]. В генезе уратного уролитиаза различают как общие для камнеобразования причины, так и связанные с расстройством солевого обмена, однако формирование уратных конкрементов имеет отличия от литогенеза других видов камней, так как оно является следствием нарушений пуринового обмена.

Необходимым условием образования уратного камня является резко кислая реакция мочи. Мочевая кислота в кетоформе обладает слабокислотными свойствами и растворима только в слабокислой и щелочной средах. При pH выше 6,5 мочевая кислота хорошо диссоциирует и выделяется в енольной (растворимой) форме. При pH мочи менее 5,5 происходит ее перенасыщение кристаллами мочевой кислоты, которые выпадают в осадок и служат остовом для образования камня [15]. При снижении pH растворимость мочевой кислоты резко уменьшается и происходит кристаллизация. Стойкий ацидоз мочи замедляет растворимость мочевой кислоты и способствует образованию уратных конкрементов. Постоянное подкисление мочи объясняется повышенной секрецией ионов аммония почечными канальцами. Установлено, что у больных уратным уролитиазом отмечается высокий уровень мочевой кислоты, уменьшение содержания лимон-

ной кислоты, снижение концентрации глутамина, а также выделяемых натрия и калия. Содержание аммиака по отношению к натрию и калию увеличено, что связано с постоянным ацидозом мочи. Таким образом, важными процессами, влияющими на pH окончательной мочи, являются ацидогенез и аммонийногенез. Нарушение регуляции этих процессов может привести к их активации и резко кислой реакции мочи [15]. Накопление мочевой кислоты возможно, если:

- 1) аммиак быстрее, чем обычно, включается в метаболиты для построения пуринового ядра;
- 2) происходит уменьшение выделения уратов вследствие их усиленной реабсорбции;
- 3) понижается выделение мочевой кислоты вследствие нарушения функции печени и аккумуляции уратов.

В норме организм регулирует процессы образования и выделения мочевой кислоты. При нарушении пуринового обмена данный баланс нарушается и возникает гиперпродукция мочевой кислоты, которая проявляется гиперурикемией и гиперурикурией. Кристаллурия в виде фиксированных микролитов на эпителии почечного сосочка у больных с гиперурикемией приводит к развитию асептического некроза эпителия, который, отторгаясь, в условиях повышенного содержания мочевой кислоты может стать ядром будущего конкремента. При подагре, также обусловленной нарушением обмена мочевой кислоты, несмотря на частое поражение почек, образование камней происходит редко – в 8,1% случаев. В образовании уратного конкремента принимают участие и местные факторы в почке. Среди них, наряду с нарушениями процессов реабсорбции мочевой кислоты в канальцах и ее выведения из организма, большое значение имеют сосудистые изменения, которые приводят к развитию интерстициального нефрита и нарушениям энзимной системы почки – деятельности ферментов, которые транспортируют и инактивируют мочевую кислоту.



Таблица 1. Распределение камней по их размерам в исследуемой группе

Размер камней, см	Количество камней	
	абсолютное	%
≤ 1,0	145	48,9
от 1,1 до 1,5	77	26,0
от 1,6 до 2,0	45	15,2
от 2,1 до 2,5	17	5,8
от 2,5 и более	12	4,1
Всего	296	100

Уратный уролитиаз – единственная форма МКБ, при которой основным методом лечения является литолитическая (камнерастворяющая) терапия. Данный метод применяется более 40 лет и связан с использованием препаратов, содержащих цитратные смеси (Блемарен и др.). Исследования эффективности метода как монотерапии, так и в сочетании с дренированием почки продолжают до настоящего времени [19, 20]. Некоторые авторы [2, 23] рекомендуют в течение 3 недель перед дистанционной литотрипсией (ДЛТ) назначать больным с уратными камнями цитратные препараты (Блемарен) для подщелачивания мочи и частичного растворения и разрыхления камня. Блемарен перед ДЛТ назначался не только при уратных, но и при кальций-оксалатных и смешанных уратно-оксалатных камнях. Авторы в своих исследованиях доказали, что прием Блемарена перед ДЛТ позволяет не только уменьшить объем камня, но и снизить его структурную плотность, стабилизировать кристаллизационные процессы в моче за счет нор-

мализации рН, что, в свою очередь, может быть мерой профилактики повторного камнеобразования.

Материалы

Исследование было посвящено оценке эффективности литолитической терапии и ее оптимизации при различных клинических вариантах уратного нефролитиаза. В исследуемую группу вошли 158 больных уратным нефролитиазом, находившихся на лечении в НИИ урологии МЗ РФ и ГКУБ № 47 г. Москвы. Размер анализируемых камней варьировал в пределах от 7 до 35 мм, средний размер камней в первой группе составил $16,7 \pm 5,2$ мм, во второй группе – $16,4 \pm 5,3$ мм (табл. 1). Распределение больных по половозрастным характеристикам представлено в таблице 2.

Пациенты были распределены на две группы по 50 человек: больные первой группы получали литолитическую терапию на фоне недренированной почки, пациентам второй группы проводилась литолитическая терапия на фоне дренирования почки внутренним катетером stent. Внутренний стент у 28 боль-

ных был установлен в плановом порядке, а в 22 случаях – в экстренном порядке при камнях мочеочника для восстановления адекватного оттока мочи и проведения литолитической терапии. 58 больным литолитическая терапия была назначена после перкутанной литотрипсии, трансуретральной контактной литотрипсии или ДЛТ. В 63,5% случаев у больных наблюдалось сочетание гиперурикурии и гиперурикемии, при этом диагноз «подагра» зафиксирован в 34,7% случаев. Поскольку механизм действия цитратной смеси Блемарена направлен на превращение нерастворимой кетоформы мочевой кислоты в растворимую енольную форму с образованием средней соли мочевой кислоты с высокой растворимостью, данный препарат был применен у всех больных.

Методика литолитической терапии

В связи с суточными колебаниями рН мочи однократное исследование является недостаточным, поэтому нами была разработана схема, при которой пациенту перед назначением лечения рекомендовалось в течение 4–5 дней строго в определенные часы (7 ч, 14 ч и 19 ч) замерять рН мочи. Пищевой рацион больных в эти дни должен оставаться неизменным. По полученным данным вычислялся средний показатель рН в утренние, обеденные и вечерние часы. Вслед за этим пациенту давались рекомендации по изменению диеты и рациона питания: равномерно в течение суток увеличить потребление жидкости до 2,5–3,0 л, резко ограничить потребление жирных бульонов, мясных продуктов и всех видов алкоголя. Вновь рекомендовалось в течение 5 дней замерять рН мочи в строго обозначенное время для получения средних величин. Только при изменении диеты у 28,6% больных диагностировано снижение уровня мочевой кислоты в моче. Несмотря на это, всем пациентам был рекомендован Блемарен, схема приема которого зависела от среднесуточных показателей рН.

Таблица 2. Распределение больных уратным уролитиазом по возрасту и полу

Возраст больных, лет	Мужчины	Женщины	Всего
17–20	4 (100%)	-	4 (2,5%)
21–30	6 (85,7%)	1 (14,3%)	7 (4,4%)
31–40	12 (66,7%)	6 (33,3%)	18 (11,4%)
41–50	26 (70,3%)	11 (29,7%)	37 (23,4%)
51–60	22 (47,8%)	24 (52,2%)	46 (29,1%)
61–70	22 (61,1%)	14 (38,9%)	36 (22,8%)
71 и старше	1 (10,0%)	9 (90,0%)	10 (6,3%)
Всего	93 (58,9%)	65 (41,1%)	158 (100%)



Учитывая тот факт, что поддержание рН мочи в диапазоне 6,8 способствует профилактике рецидива, а литолиз эффективен в диапазоне 7,0–7,2, можно сделать вывод о необходимости назначить Блемарен трехкратно начиная с 1 таблетки (табл. 3). Контрольное обследование через 5 дней показало нужный уровень в утренней порции, однако дневные и вечерние показатели рН не достигли требуемых показателей (табл. 4). Следовательно, дозировку Блемарена необходимо увеличить до 1,5 таблеток в утреннее и дневное время, тогда как вечернюю дозу оставить прежней. Только при достижении в трех показателях колебания рН мочи в диапазоне 7,0–7,2 возможно достичь желаемого результата литолитической терапии. Литолизическая терапия у пациентов осуществлялась под контролем кислотности мочи и показателей пуринового обмена и с контрольным их исследованием через месяц. У 10 (20%) больных с гиперурикемией помимо Блемарена в комплексную терапию был включен аллопуринол 300 мг 3 раза в в день. У 37 (73,3%) пациентов из первой группы и у 40 (80,0%) пациентов из второй группы при контрольном обследовании через месяц после начала литолитической терапии удалось достигнуть полного растворения уратных камней. У 5 (10,0%) пациентов из первой группы и 5 (10,0%) пациентов из второй группы при контрольном обследовании выявлено уменьшение размера уратных камней, в связи с чем литолитическая терапия у этих пациентов была продолжена еще в течение месяца, поскольку у большинства из них были камни размером более 2,5 см. При очередном контрольном обследовании через месяц данных, подтверждающих наличие камней у этих больных, не было выявлено. Таким образом, эффективность литолитической терапии составила 83,3% и 90,0% соответственно. Оставшимся 8 (16,0%) пациентам из первой группы и 5 (10,0%) пациентам из второй группы в связи с отсутствием положительного эффекта от литолитической терапии была выполнена ДЛТ, что позволило добиться полной фрагментации уратов у всех 13 пациентов.

Таблица 3. Показатели рН мочи до лечения Блемареном

Дата измерения	Время измерения		
	7 ч	14 ч	19 ч
День 1	5,2	5,6	5,4
День 2	5,6	5,2	6,2
День 3	7,0	6,0	5,8
День 4	7,1	5,8	7,0
Среднее значение	6,12	5,65	6,1

Таблица 4. Показатели рН мочи после диеты и лечения Блемареном

Дата измерения	Время измерения		
	7 ч	14 ч	19 ч
День 1	7,2	6,2	6,4
День 2	6,8	5,8	6,4
День 3	7,0	6,8	6,0
День 4	7,4	5,4	7,0
Среднее значение	7,1	6,3	6,45

Спектральный состав выведенных или удаленных фрагментов конкремента (в том числе при ретроспективном изучении) показал, что в 56,7% случаев камни состояли из безводной мочевой кислоты, в 26,7% случаев – из дигидрата мочевой кислоты, и в 11,7% случаев было обнаружено сочетание дигидрата мочевой кислоты и безводной мочевой кислоты с уратом аммония. В 5,0% случаев камни состояли из урата аммония, которые не поддались литолитической терапии и были подвергнуты оперативному вмешательству. Применение препарата Блемарен перед проведением литолитической терапии у 38 больных позволило существенно уменьшить количество и мощность ударно-волновых импульсов при дроблении камней (в отличие от больных, которым не назначался Блемарен), что еще раз подтверждает выводы, сделанные профессором Л.М. Рапопортом [2].

Выводы

Исследование рН мочи у больных МКБ должно стать таким же обя-

зательным методом контроля, как определение глюкозы крови у больных сахарным диабетом. Цитратные смеси следует назначать только после изучения метаболических процессов в крови и моче больного МКБ, литолитическая терапия также должна проводиться и корректироваться с учетом этих данных. Назначение цитратных смесей существенно снижает плотность имеющегося в мочевой системе камня и значительно облегчает его последующее дистанционное или контактное разрушение, повышая эффективность литолитической терапии до 80%. Внутренний стент не является противопоказанием для назначения цитратной смеси, в отличие от нефростомического дренажа. Применение Блемарена под контролем врача-уролога позволяет в 83,3% случаев добиться полного растворения камня в течение 1,5–2 месяцев. Не менее важным условием является желание самого больного избавиться от камня, для этого необходимо строго придерживаться назначений уролога. ☺



Применение препарата Полиоксидоний в комплексной терапии хронического пиелонефрита на фоне мочекаменной болезни

Д.м.н., проф. Н.И. КАЗЕКО, С.В. ХИЛЬКЕВИЧ

Важнейшим звеном патогенеза вторичного пиелонефрита и мочекаменной болезни является дестабилизация мембранных структур, характеризующаяся количественными и качественными изменениями липидного бислоя плазматических мембран клеток. Различные этиологические факторы, такие как ишемия тканей, воспаление, вызывают изменение активности мембранных ферментов, что приводит к нарушению липидной структуры клеточных мембран, активации процессов перекисного окисления и формированию оксидативного стресса, который, в свою очередь, становится причиной развития иммунной недостаточности, интоксикации и нарушения почечных функций [1, 2].

Введение

Нарушение нормального функционирования иммунной системы не только определяет более тяжелое течение болезни, но и способствует генерализации воспалительных процессов, развитию осложнений, снижению или отсутствию клинического эффекта от базисной терапии, увеличению летальности [3]. По данным отечественных и зарубежных исследований, до 30% больных, страдающих разными

заболеваниями, нуждаются в назначении иммуномодулирующей терапии [4].

В настоящее время становится очевидным, что применение только антибактериальной терапии при вторичном пиелонефрите не в состоянии решить проблему эффективного лечения данного заболевания. Необходим комплексный подход, обязательно учитывающий состояние иммунной системы, которая наряду с другими причинами во

многом определяет течение воспалительного процесса. Иммунодефицитное состояние у больных вторичным пиелонефритом характеризуется снижением уровня иммуноглобулинов, абсолютного числа Т-лимфоцитов, их функциональной активности. Таким образом, особое значение приобретает включение в базисную схему лечения препаратов, которые активизируют иммунную систему пациента, обладают дезинтоксикационным эффектом, снижают интенсивность процессов перекисидации, стимулируют клеточный и гуморальный иммунитет [5, 6]. Иммунокоррекция является лишь дополнением к базисной терапии, способствует достижению клинической ремиссии и снижению риска осложнений и рецидивов [7]. При выборе иммунокорректоров необходимо принимать во внимание мишени их действия, а также возможные побочные реакции [8]. В литературе встречаются сообщения об эффективности применения различных методов иммунокоррекции при лечении хронического пиелонефрита: аутовакцинация [1], стафилококковый анатоксин [2], гипериммунная антистафилококковая



плазма, гамма-глобулин [9]. Однако G. Stein [10] показал, что резистентность к почечной инфекции не коррелирует с уровнем антител и развитие заболевания не всегда можно предотвратить путем иммунизации.

Выбирая препарат для коррекции иммунологических нарушений, мы остановились на Полиоксидонии – отечественном препарате с широким спектром фармакологического действия, не имеющем аналогов в мире, разрешенном к применению с 1996 г. (регистрационный номер 96-302/9, ФС 42-3906-00) [5]. Полиоксидоний – высокомолекулярное соединение, которое обладает выраженной иммуностропной активностью и оказывает влияние на неспецифическую резистентность организма, фагоцитоз, гуморальный и клеточный иммунитет [11]. Препарат применяется как иммуномодулятор, детоксикант, антиоксидант и пролонгирующий носитель фармакологически активных соединений [6]. Синтез Полиоксидония проходит через стадию N-окисления гетероцепного третичного полиамина аналогично тому, как происходит N-окисление третичных аминов в растениях и живых организмах. Этот процесс резко снижает токсичность исходных третичных аминов, превращает их в водорастворимые высокополярные соединения, которые способны нейтрализовать и вывести из организма токсичные вещества, в том числе токсины, выделяемые микроорганизмами. Препарат оказывает пролонгированное действие [6, 12].

Материалы и методы

Под нашим наблюдением в основной группе находились 30 больных с вторичным пиелонефритом на фоне мочекаменной болезни, которым в качестве дополнения к базисной терапии было назначено 10 инъекций Полиоксидония по 6 мг внутримышечно через день. В группу сравнения, сформированную по принципу «пара – копия», были включены 30 больных с

вторичным пиелонефритом, которые получали только базисную терапию (антибактериальное лечение, фитотерапия) без включения в схему иммуномодуляторов. Все больные в анализируемых группах имели сходные клинико-лабораторные проявления заболевания, получали однотипную антибактериальную терапию. Эффективность терапии оценивалась на основании клинико-лабораторных данных и результатах изучения динамики показателей иммунитета.

Исследования выполнялись после окончания курса лечения. При клинической оценке эффективности проводимой терапии за хороший эффект принимали достижение клинико-лабораторной ремиссии, удовлетворительный – переход активной фазы хронического пиелонефрита в латентную (по классификации Н.А. Лопаткина, 1974 г.). За продолжительность лечения взято время достижения клинико-лабораторного эффекта (нормализация температуры тела, купирование болевого синдрома, снижение показателей СОЭ, уменьшение лейкоцитурии). Содержание основных фракций фосфолипидов и холестерина в цитомембранах эритроцитов определяли методом тонкослойной хроматографии [13], диеновых конъюгатов, малонового диальдегида и альфа-токоферола – спектрофотометрическими методами [14, 15, 16]. Иммунологический статус больных оценивали с помощью стандартизированных методов обследования иммунной системы человека согласно методическим рекомендациям МЗ РСФСР (1984). Состояние гуморального иммунитета оценивалось по уровню IgA, IgM, IgG, определяемому методом радиальной иммунодиффузии по Манчини, гемолитической активности системы комплемента, а также по уровню циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) разной молекулярной массы, определяемых с помощью полиэтиленгликоля 3,5%; 5%; 7%. Активность лизоцима в сыворотке крови определяли по методике В.Г. Дорофейчука. Кроме того,

Полиоксидоний – высокомолекулярное соединение, которое обладает выраженной иммуностропной активностью и оказывает влияние на неспецифическую резистентность организма, фагоцитоз, гуморальный и клеточный иммунитет [11].

Препарат применяется как иммуномодулятор, детоксикант, антиоксидант и пролонгирующий носитель фармакологически активных соединений [6].

были исследованы концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, фактор некроза опухоли (ФНО)) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6) в сыворотке крови методом ИФА с использованием стандартных наборов реагентов ProCon. Функциональное состояние фагоцитарного звена иммунной системы оценивалось по уровню фагоцитарной активности нейтрофилов, значению фагоцитарного числа, результатам спонтанного и стимулированного НСТ-теста. Субпопуляции иммунокомпетентных клеток определяли на проточном цитофлуориметре Epics XL (производитель Beckman Coulter, США) методом иммунофлуоресценции с моноклональными антителами, позволяющими с помощью поверхностных антигенных маркеров определить субпопуляции клеток: CD3+ – зрелые Т-лимфоциты; CD4+ – Т-хелперы/индукторы; CD8+ – супрессорно-цитотоксические Т-лимфоциты; CD19+ – В-лимфоциты, а также иммунорегуляторный индекс CD4+/CD8+. Перечисленные методики позволили провести многофакторный контроль функций иммунной системы при воспалении.

Анализ данных проводился с использованием статистических пакетов SPSS (Windows версия 7.5.2) и Statistica (версия 5.7.7). При создании базы данных использовался редактор электрон-



Таблица 1. Иммунологические показатели у больных МКБ, осложненной вторичным пиелонефритом на фоне лечения Полиоксидонием ($M \pm m$)

Показатель	Группа сравнения	Основная группа
ИЛ-1 β , пкг/мл	108,20 $\pm$ 2,59	78,10 $\pm$ 1,58*
ИЛ-4, пкг/мл	185,10 $\pm$ 2,78	160,10 $\pm$ 2,56*
ИЛ-6, пкг/мл	54,20 $\pm$ 1,05	48,10 $\pm$ 1,15*
ФНО, пкг/мл	726,01 $\pm$ 8,86	481,10 $\pm$ 2,88*
IgA, г/л	1,62 $\pm$ 0,05	1,62 $\pm$ 0,07
IgM, г/л	1,52 $\pm$ 0,05	1,51 $\pm$ 0,05
IgG, г/л	11,10 $\pm$ 0,14	11,20 $\pm$ 0,16
CD3 ⁺ , %	40,10 $\pm$ 1,15	35,50 $\pm$ 1,06*
CD19 ⁺ , %	14,10 $\pm$ 0,14	14,10 $\pm$ 0,18
CD4 ⁺ , %	32,10 $\pm$ 0,14	34,10 $\pm$ 0,17*
CD8 ⁺ , %	16,10 $\pm$ 0,16	14,60 $\pm$ 0,16*
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,90	2,33
Фаг. активн., %	72,10 $\pm$ 1,05	78,20 $\pm$ 1,06*
Фаг. число, м.т.	4,80 $\pm$ 0,15	4,50 $\pm$ 0,15
Лизоцим., %	34,90 $\pm$ 1,04	36,80 $\pm$ 1,06
НСТ-сп., %	16,40 $\pm$ 0,14	15,20 $\pm$ 0,15
НСТ-ст., %	21,20 $\pm$ 0,15	20,20 $\pm$ 0,11
Индекс НСТ-ст. / НСТ-сп.	1,29	1,32
ЦИК-м 3,5, %	12,20 $\pm$ 0,17	12,80 $\pm$ 0,15
ЦИК-с 5, %	40,10 $\pm$ 1,15	44,60 $\pm$ 0,58
ЦИК-б 7, %	282,00 $\pm$ 4,80	268,00 $\pm$ 2,79
CH ₅₀ , гем. ед.	56,20 $\pm$ 1,15	50,20 $\pm$ 1,05

* $p < 0,05$ – достоверное различие между показателями основной группы и группы сравнения

ных таблиц Microsoft Excel 2000. Тестирование параметров распределения проводилось с помощью критериев Колмогорова – Смирнова, коэффициента асимметрии и эксцесса. Для определения статистической значимости различий непрерывных величин, в зависимости от параметров распределения, использовался непарный критерий t Стьюдента или U-критерий Манна – Уитни. Непрерывные переменные представлены в виде $M \pm m$ (среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего) вне зависимости от использовавшегося критерия. Различия считали достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

Анализируя результаты терапии в сравниваемых группах, необходимо отметить, что у пациентов основной группы, которые получали Полиоксидоний, отмечался более выраженный клинический эффект: более быстрое улучшение общего самочувствия (на 2-е сутки), купирование болевого синдрома (на 4-е сутки) и нормализация температуры тела (на 3-и сутки). В группе сравнения, которая получала только базисную терапию, купирование основных клинических проявлений заболевания наблюдалось в более поздние сроки (соответственно на 4, 7, 8-е сутки). В основной группе частота хорошего и удовлетворительного эффекта составила 95,3%, а в группе сравнения – 66%.

Для оценки эффективности лечения препаратом Полиоксидоний нами были проведены иммунологические исследования, результаты которых представлены в таблице 1. Как следует из таблицы, в группе больных, получавших Полиоксидоний, отмечалось статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО и титра комплемента. Важнейшим результатом воздействия Полиоксидония на иммунную систему является уменьшение количества Т-супрессоров, повышение хелперно-супрессорного индек-



са, фагоцитарной активности и индекса НСТ-стимулированного к НСТ-спонтанному, что можно считать, безусловно, благоприятным признаком. Содержание иммуноглобулинов и ЦИК после проведенной терапии существенно не изменилось.

Для оценки эффективности Полиоксидония как мембраностабилизирующего препарата, обладающего антиоксидантными свойствами, нами проведены специальные биохимические исследования, результаты которых представлены в таблице 2. Как видно из таблицы, у больных основной группы в мембранах эритроцитов значительно уменьшается содержание общего количества фосфолипидов, особенно лизофосфатидилхолина (ЛФХ) ($p < 0,001$), сфингомиелина (СМ) ($p < 0,001$) и фосфатидилэтаноламина (ФЭА) ($p < 0,001$). Необходимо отметить, что у больных, получавших Полиоксидоний, незначительно умень-

шалось содержание свободного холестерина по сравнению с контрольной группой, хотя различия не были статистически достоверны (при этом коэффициент холестерин/фосфолипиды у больных основной группы был выше). При анализе содержания продуктов перекисидации и антиоксидантов в мембранах эритроцитов было установлено, что у больных основной группы пациентов первичных (диеновые конъюгаты, $p < 0,05$) и вторичных продуктов перекисидации (малоновый диальдегид) снижалось, хотя различия были статистически недостоверны. Содержание альфа-токоферола существенно не изменялось.

Обобщая полученные результаты, можно отметить, что в основной группе, которая получала Полиоксидоний, наблюдалось заметное повышение эффективности проводимой терапии по клиническим данным и результатам лабораторных исследова-

Полиоксидоний действует на все звенья фагоцитарного процесса: активизирует миграцию фагоцитов, усиливает клиренс чужеродных частиц из кровотока, повышает поглотительную и бактерицидную активность фагоцитов [11], что отмечено в наших исследованиях.

ний. На основании проведенных специальных биохимических исследований можно заключить, что Полиоксидоний оказывает положительное влияние на структурно-функциональное состояние клеточных мембран. Данный эффект обусловлен в первую очередь стабилизацией липидной фазы клеточных мембран, в том числе, возможно, и в почечной ткани. Одновременно Полиоксидоний уменьшает

Таблица 2. Содержание фосфолипидов и холестерина в мембранах эритроцитов и показатели экскреции с мочой продуктов перекисидации и антиоксидантов у больных МКБ, осложненной вторичным пиелонефритом, получавших Полиоксидоний ($M \pm m$, ммоль/л)

Показатель	Группа сравнения	Основная группа
Лизофосфатидилхолин	$0,46 \pm 0,02$	$0,20 \pm 0,02^*$
Фосфатидилсерин	$0,35 \pm 0,02$	$0,30 \pm 0,03^{**}$
Сфингомиелин	$0,62 \pm 0,03$	$0,33 \pm 0,01^*$
Фосфатидилхолин	$0,50 \pm 0,02$	$0,39 \pm 0,02^{**}$
Фосфатидилэтанламин	$0,44 \pm 0,02$	$0,23 \pm 0,02^*$
Общие фосфолипиды	$2,37 \pm 0,11$	$1,45 \pm 0,10$
Свободный холестерин	$0,55 \pm 0,05$	$0,51 \pm 0,04$
Эфиры холестерина	$0,27 \pm 0,03$	$0,32 \pm 0,02$
Общий холестерин	$0,82 \pm 0,08$	$0,83 \pm 0,06$
Коэффициент холестерин/фосфолипиды	0,34	0,57
Диеновые конъюгаты, мкмоль/л	$2,62 \pm 0,31$	$1,70 \pm 0,30$
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	$3,18 \pm 0,31$	$1,40 \pm 0,22^{**}$
Альфа-токоферол, мкмоль/л	$2,72 \pm 0,55$	$2,50 \pm 0,28$

* $p < 0,001$ – достоверное различие между показателями основной группы и группы сравнения

** $p < 0,05$ – достоверное различие между показателями основной группы и группы сравнения



Полиоксидоний, включенный в состав комплексной терапии вторичного пиелонефрита на фоне мочекаменной болезни, оказывает позитивное влияние на течение заболевания, обладает не только противовоспалительными, но и иммуномодулирующими свойствами. Препарат уменьшает активность процессов перекисидации, а также способствует восстановлению структурно-функциональных характеристик клеточных мембран у больных МКБ и вторичным пиелонефритом.

активность процессов перекисидации, при этом содержание альфа-токоферола остается несколько сниженным.

Обсуждение результатов

Одним из главных биологических свойств Полиоксидония является его способность стимулировать антиинфекционную резистентность организма, что, вероятно, связано с тем, что он существенно повышает функциональную активность клеток фагоцитарной системы. Установлено, что Полиоксидоний действует на все звенья фагоцитарного процесса: активирует миграцию фагоцитов, усиливает клиренс чужеродных частиц из кровотока, повышает поглотельную и бактерицидную активность фагоцитов [11], что отмечено в наших исследованиях. Таким образом, Полиоксидоний подавляет образование внеклеточных и стимулирует образование внутриклеточных активных форм кислорода, которые вызывают гибель бактерий в клетке. Ингибицию образования лейкоцитами внеклеточных активных форм кислорода можно считать положительным эффектом этого иммуномодуля-

тора, поскольку избыточное образование кислородных радикалов лежит в основе повреждающего действия активированных нейтрофилов на различные ткани и органы [11].

В настоящее время установлено, что главными регуляторами иммунитета являются растворимые медиаторы-цитокины, продуцируемые как клетками моноцитарно-макрофагальной системы, так и лимфоцитами [12]. Полиоксидоний в определенных дозах обладает способностью стимулировать спонтанный и индуцированный синтез цитокинов, продуцируемых в основном клетками моноцитарно-макрофагальной системы и нейтрофилами: интерлейкина (ИЛ-1 β , ИЛ-6), фактора некроза опухоли (ФНО), альфа-интерферона [11]. Вероятно, повышение продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ФНО лежит в основе способности Полиоксидония усиливать антиинфекционную резистентность макроорганизма, поскольку эти цитокины являются одними из главных активаторов функциональной активности фагоцитарных клеток [17].

Действие Полиоксидония на клеточный иммунитет *in vivo* проявляется его способностью в некоторых дозировках усиливать гиперчувствительность замедленного типа к Т-зависимым антигенам [18]. Гиперчувствительность замедленного типа является важным показателем функционального состояния клеточного иммунитета и четко коррелирует со способностью Т-лимфоцитов давать пролиферативный ответ на Т-митогены, а также продуцировать цитокины [18].

Полиоксидоний обладает выраженной способностью стимулировать гуморальный иммунный ответ. В эксперименте, проведенном на животных, при введении совместно с низкими дозами антигена Полиоксидоний усиливает антителообразование в 5–10 раз по сравнению с таковым у животных, получавших только антиген. Таким образом, Полиоксидоний обладает способностью стимулировать

все факторы неспецифической и специфической защиты организма от чужеродных агентов антигенной природы. Кроме того, Полиоксидоний оказывает выраженное детоксицирующее, антиоксидантное и мембраностабилизирующее действие. При совместном введении в эксперименте Полиоксидония и сульфата меди происходила 100%-ная нейтрализация действия ядовитого вещества, при этом в контрольной группе 100% животных погибли. Совокупность иммуностимулирующих, детоксицирующих, антиоксидантных и мембраностабилизирующих свойств делает Полиоксидоний незаменимым препаратом в комплексном лечении и профилактике острых и хронических инфекционных заболеваний бактериальной, грибковой и вирусной этиологии, а также при иммунореабилитации после перенесенных заболеваний самой различной этиологии [11].

Выводы

Клинические наблюдения и результаты специальных биохимических и иммунологических методов исследования позволяют заключить, что Полиоксидоний, включенный в состав комплексной терапии вторичного пиелонефрита на фоне мочекаменной болезни, оказывает позитивное влияние на течение заболевания, обладает не только противовоспалительными, но и иммуномодулирующими свойствами. Препарат уменьшает активность процессов перекисидации, а также способствует восстановлению структурно-функциональных характеристик клеточных мембран у больных МКБ и вторичным пиелонефритом. Побочные эффекты препарата не выявлены, и, следовательно, Полиоксидоний может быть рекомендован к использованию в составе базисной терапии в качестве противовоспалительного, дезинтоксикационного и иммуномодулирующего средства в дозе 6 мг внутримышечно через день, курс лечения – 10 инъекций. ☺

Рекомендован Президиумом Российской Ассоциации Аллергологов и Клинических Иммунологов

ПОЛИОКСИДОНИЙ®

АЗОКСИМЕРА БРОМИД

ИММУНОМОДУЛЯТОР • ДЕТОКСИКАНТ • АНТИОКСИДАНТ

**ЭФФЕКТИВНОЕ И БЕЗОПАСНОЕ РЕШЕНИЕ
В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ, УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Воспалительные
заболевания
предстательной
железы

Инфекции, передающиеся
преимущественно половым путем

Мочекаменная
болезнь

Пиелонефрит

Уретрит
и уретральный
синдром

Папилломавирусная
инфекция

Цистит

Герпесвирусная
инфекция

Применение Полиоксидония® способствует:

- более быстрой нормализации общих и местных клинических симптомов
- ранним положительным изменениям УЗ параметров
- купированию болевого синдрома
- нормализации СОЭ, биохимических показателей, лейкоцитарной формулы, иммунологических показателей
- увеличению длительности ремиссии
- сокращению сроков лечения



Полиоксидоний®

Включен в перечень ЖНВЛС*

(Распоряжение правительства РФ от 29 марта 2007г. №376-р)

*Жизненно Необходимые и Важнейшие Лекарственные Средства



**НПО
ПЕТРОВАКСФАРМ**

Препараты будущего – сегодня

Реклама

Возможности варденафила в терапии эректильной дисфункции у больных после ТУР гиперплазии простаты

Д.м.н., проф. Ю.Г. АЛЯЕВ, д.м.н., проф. Л.М. РАПОПОРТ,
д.м.н. Д.Г. ЦАРИЧЕНКО, к.м.н. С.В. СТОЙЛОВ,
Т.М. ГАНЖА, Ю.Л. РАПОПОРТ

Эректильная дисфункция является одним из наиболее значимых осложнений трансуретральной электрорезекции гиперплазии простаты. Препаратами первой линии, применяемыми для коррекции дисфункции и улучшения качества жизни пациентов, являются ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа. Было проведено сравнительное исследование эффективности варденафила (Левитра) в восстановлении эректильной функции.

Введение

Наиболее распространенным заболеванием мужчин пожилого возраста помимо сердечно-сосудистых заболеваний является доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) [28]. Данные российских исследователей подтверждают мировые тенденции к постепенному увеличению частоты заболеваемости ДГПЖ с 11,3% в возрасте 40–49 лет до 81,4% к 80 годам [7]. Очевидна хронологическая коморбидность заболевания с эректильной дисфункцией (ЭД), частота встречаемости которой в возрасте от 40 до 70 лет достигает 52% [16]. ДГПЖ, сопровождающаяся симптомами заболеваний нижних мочевых

путей, в сочетании с ЭД негативно влияет на сексуальную жизнь мужчины, значительно снижая качество его жизни. Препаратами выбора с доказанной эффективностью и безопасностью при лечении симптомов гиперплазии простаты являются селективные альфа-1-адреноблокаторы. Применение их в сочетании с ингибиторами ФДЭ-5 позволяет добиться уменьшения ирритативной симптоматики и улучшения эректильной функции [22]. Более того, отмечено, что монотерапия ингибиторами ФДЭ-5 приводит к уменьшению выраженности ирритативных симптомов, хотя и не влияет на уродинамические показатели [15, 24]. Несмотря на

очевидные успехи консервативной терапии гиперплазии простаты, около трети больных подвергаются оперативному лечению. Оперативное пособие в объеме трансуретральной электрорезекции (ТУР) по-прежнему остается «золотым стандартом» в лечении гиперплазии простаты [19, 21]. Целью ТУР простаты является не только восстановление адекватного мочеиспускания, но и улучшение качества жизни больных [3]. Большое значение придается сексуальной активности, которая сохраняется после операции у 84% пациентов старших возрастных групп [6, 7]. По данным разных авторов, частота нарушений эрекции после трансуретрального удаления гиперплазии предстательной железы достигает от 16–20% до 30–40% [4, 6, 8, 9, 10, 13, 27]. Для мужчин пожилого возраста, которые составляют большинство больных, подвергающихся трансуретральным вмешательствам, понятие «качество жизни» включает не только качество мочеиспускания, но и способность к полноценной сексуальной жизни, поэтому возникновение или прогрессирование ЭД после операции является социально значимым



осложнением трансуретральных пособий. В связи с этим высокая частота послеоперационной ЭД требует от врачей и исследователей поиска вариантов решения этой проблемы.

В 1984 г. Т. Lue и соавт. одними из первых высказали предположение о нейроанатомических причинах ЭД после ТУР простаты. По мнению авторов, существуют общие механизмы патогенеза ЭД после трансуретральных операций и радикальной простатэктомии. Развитие осложнения может быть связано с повреждением кавернозных нервов, проходящих по заднелатеральным поверхностям анатомической капсулы предстательной железы в процессе операции [17]. В 1989 г. Н. Padma-Nathan и R. Krane предположили возможность проникновения ирригационных растворов, используемых при монополярной ТУР простаты, через микроперфорации анатомической капсулы железы в окружающую клетчатку, с последующим развитием асептического воспаления вегетативных нервных структур. Не исключается также возможность воздействия активного электрода на кавернозные нервы [20]. В 1997 г. аналогичный опыт продемонстрировали S. Bieri и соавт., установив, что перфорация заднелатеральной поверхности простаты (в проекции кавернозных нервов – на 5 и 7 часах условного циферблата) наиболее часто (в 74%) приводит к ЭД, в то время как нарушение целостности капсулы в проекции от 10 до 2 часов снижает потенцию значительно реже (в 2% случаев). Представляется логичным, что вероятность нарушений эрекции коррелирует с уменьшением объема оперируемой железы из-за повышения риска перфорации капсулы простаты [12]. В 2005 г. Ю.Г. Аляев, А.З. Винаров и соавт. заявили, что в большинстве наблюдений физического поражения кавернозных нервов во время традиционных трансуретральных вмешательств не происходит: нарушение вегетативной иннервации после операций может быть связано с

Левитра
 $IC_{50} = 0,1 \text{ nM}$

Виагра
 $IC_{20} = 3,5 \text{ nM}$

Сиалис
 $IC_{20} = 6,7 \text{ nM}$

0,28

0,15

Рис. 1. Сравнение *in vitro* $1/IC_{50}$ ингибиторов ФДЭ-5

реакцией нервных волокон пещеристых тел на электрический ток, проходящий через них от активного электрода к пассивному. При этом установлена прямая взаимосвязь послеоперационной ЭД с применяемой мощностью электрического воздействия [2]. В 1995 г. R. Tscholl и соавт. связали спонтанное восстановление эрекции с нарушением функции кавернозных нервов, а не физическим их повреждением. Спустя 3 месяца после ТУР ДГПЖ была отмечена нормализация результатов теста ночных пенильных тумесценций у 26 из 34 пациентов с послеоперационными нарушениями эрекции, что соотносилось с клиническим восстановлением половой функции [26]. Также в 1998 г. М. Uyugur и соавт. описывают самопроизвольный регресс ЭД, инициированной электровапоризацией простаты. По данным исследователей, частота нарушений эрекции спустя 3 и 6 месяцев составила 29 и 21% соответственно [27]. Лечение ЭД любой этиологии должно строиться на унифицированном ступенчатом подходе, который подразумевает применение в первой линии терапии ингибиторов ФДЭ-5. При их неэффективности назначают интракавернозную терапию вазоактивными средствами, а в случае отсутствия ответа на лечение – сосудистые операции или протезирование полового члена [18]. В 2005 г. Ю.Г. Аляевым и соавт. проведена оценка обоснованности ступенчатого лечения ЭД после трансуретрального удаления гиперплазии простаты. Авторами было отмечено, что при терапии «по потребности» ингибитором ФДЭ-5 (варденафил)

хорошего эффекта удается достичь лишь при использовании максимальных дозировок, что, несомненно, обусловлено нарушением функции кавернозных нервов в результате проведенной операции. После 2 месяцев подобного лечения при периодичности приема варденафила от 2 до 3 раз в неделю происходит полное восстановление эректильной функции, и пациенты могут продолжать половую жизнь без препаратов, стимулирующих эрекцию. При непереносимости терапии ингибиторами ФДЭ-5 не менее эффективными оказываются интракавернозные инъекции простагландина E1. Однако инвазивность указанного способа, а также риск возникновения приапизма не позволяют широко

В настоящее время ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5) являются препаратами первой линии в терапии ЭД. Их эффект основан на селективном ингибировании ФДЭ-5, которая катализирует деградацию циклического гуанозин-монофосфата.

его рекомендовать. Следует отметить, что при использовании ступенчатого подхода ни у одного пациента не потребовалось применения оперативного метода коррекции эректильных нарушений [1].



В настоящее время ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5) являются препаратами первой линии в терапии ЭД. Их эффект основан на селективном ингибировании ФДЭ-5, которая катализирует деградацию циклического гуанозин-монофосфата. К этой группе препаратов относятся силденафил, варденафил, тадалафил и уденафил. Их эффективность в восстановлении способности проведения полового акта при ЭД составляет 82–85% [14, 25, 29]. Одним из последних разработанных препаратов явля-

Одним из последних разработанных препаратов является варденафил (Левитра, Bayer Schering Pharma, Германия), новый селективный ингибитор ФДЭ-5. Высокая избирательность Левитры к ФДЭ-5 создает благоприятный профиль безопасности и переносимости.

ется варденафил (Левитра, Bayer Schering Pharma, Германия), новый селективный ингибитор ФДЭ-5. Левитра начинает действовать быстро – через 10 минут (через 25 минут у большинства мужчин), действие препарата продолжается 8–12 часов, что обеспечивает полноценные сексуальные отношения. Левитру можно принимать независимо от приема пищи, алкоголя. Левитра в 10 раз более активна, чем Виагра, и в 13 раз более активна, чем Сиалис (рис. 1). Высокая избирательность Левитры к ФДЭ-5 создает благоприятный профиль безопасности и переносимости. После оперативного лечения ингибиторы ФДЭ-5 применяются «по необходимости» (перед половым актом) либо ежедневно в стандартных или малых дозах на ночь [11]. С профилактической целью эти препараты используются ежедневно в стандартной или малой дозе, начиная с раннего послеоперационного периода.

Материалы и методы

В клинике урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова за период с 2007 по 2010 г. было выполнено 468 ТУР гиперплазии простаты. У 75 пациентов (16,03%) отмечено возникновение ЭД либо ее прогрессирование. В нашем исследовании мы изучали эффективность и безопасность перорального приема препарата Левитра (варденафил) пациентами с ЭД после ТУР гиперплазии простаты. В исследование было включено 40 больных с нормальной ЭФ до операции. 20 пациентов принимали варденафил в дозе 10 мг «по необходимости», а 20 получали его в дозе 10 мг на ночь ежедневно на протяжении 90 дней. Оценка эректильных нарушений проводилась спустя 3 месяца после операции. Обязательным условием для включения в исследуемые группы была минимальная дизурия, отсутствие лабораторных признаков гнойно-воспалительного процесса, адекватность восстановления мочеиспускания.

Средний возраст больных составил 64,2 года (от 51 до 74 лет). У всех пациентов диагноз был установлен на основании данных обследования, включающего в себя исследование крови на простатический специфический антиген (ПСА) и его фракцию, трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) простаты, пальцевое ректальное исследование простаты, результаты гистологического исследования ткани простаты, полученной в ходе операции. Уровень ПСА не превышал 4,0 нг/мл. По данным гистологического исследования была выявлена гиперплазия простаты с различным сочетанием железистого, мышечного и фиброзного компонентов, явлениями хронического воспаления, ПИН низкой степени. На дооперационном этапе все пациенты исследуемой группы вели сексуальную жизнь. Для оценки качества эректильной функции до операции использовалось анкетирование по шкале IIEF (Международная шкала оценки половой функции) и SEP (Профиль сексуальных отноше-

ний), а также исследование ночных спонтанных тумесценций при помощи аппарата RigiScan, фармакодоплерография, электромиографическое исследование. В послеоперационном периоде в сроки от 6 до 12 месяцев пациентам проводилось повторное анкетирование (IIEF, SEP), RigiScan-мониторинг, а также фармакодоплерография по стандартной методике с интракавернозным введением Каверджета 20 мкг на аппарате Logic 700. Для оценки автономной иннервации кавернозной ткани проводилось электромиографическое исследование на аппарате Duet multi P. Для исключения признаков инфравезикальной обструкции через 4–5 недель после операции всем больным проводились урофлоуметрия, ультразвуковое исследование простаты, определялось количество остаточной мочи. В исследовании не участвовали пациенты с тяжелым сахарным диабетом или диабетической ретинопатией, почечной и печеночной недостаточностью, сердечной недостаточностью, инфарктом миокарда в анамнезе, принимающие донаторы азота (нитраты), диуретики, H2-блокаторы. Из сопутствующих заболеваний наиболее часто отмечалась артериальная гипертензия, поддававшаяся медикаментозной коррекции. Из других методов лечения ЭД по необходимости применялись интракавернозные инъекции препарата Каверджет. В ходе исследования не рекомендовалось принимать эритромицин, циметидин, кетоконазол, индинавир, грейпфрутовый сок в целях минимизирования побочных реакций.

Критерии оценки эффективности

Первичную эффективность препарата оценивали по Международному индексу оценки эректильной функции (IIEF – International Index of Erectile Dysfunction) путем сравнения суммы ответов на вопросы 1–5 и 15 до и после 12-недельного курса лечения варденафилом. Вторичную эффективность оценивали

Подними мужской вопрос!



ЛЕВИТРА®
(ВАРДЕНАФИЛ)

5 мг/10 мг/20 мг таблетки,
покрытые оболочкой



Левитра® — для уверенности в быстром достижении эффекта независимо от возраста, степени тяжести и причины эректильной дисфункции^{1,2}

Краткая информация по медицинскому применению препарата Левитра®

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой. **Состав:** ЛЕВИТРА® 5 мг, 10 мг и 20 мг. Каждая таблетка содержит 5 мг, 10 мг или 20 мг Варденафила. **Показания к применению:** эректильная дисфункция. **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому компоненту препарата; одновременное применение с нитратами или донаторами оксида азота и с ингибиторами протеаз ВИЧ. Препарат не показан для применения у женщин, новорожденных и детей. **С осторожностью:** у пациентов с врожденным удлинением интервала QT; анатомической деформацией полового члена; заболеваниями, предрасполагающими к приапизму; тяжелым нарушением функции печени; заболеванием почек в терминальной стадии; артериальной гипотензией; перенесенным инсультом и инфарктом миокарда; нестабильной стенокардией; наследственными дегенеративными заболеваниями сетчатки; склонностью к кровотечениям; обострением язвенной болезни; аортальным и субаортальным стенозом. **Побочное действие:** головокружение, головная боль, «приливы» (ощущение жара, покраснение кожи лица, «горячие вспышки»), застойная гиперемия слизистой оболочки носа, диспепсия, тошнота. **Подробная информация** содержится в инструкции по применению препарата. **Актуальная версия инструкции от 12.02.2009. Регистрационный номер П № 015037/01**

1. Ziegler D., et al. Efficacy and safety of flexible-dose vardenafil in men with type 1 diabetes and erectile dysfunction. J Sex Med. 2006 Sep;3(5):883-91.

2. van Ahlen H., et al. Safety and efficacy of vardenafil, a selective phosphodiesterase 5 inhibitor, in patients with erectile dysfunction and arterial hypertension treated with multiple antihypertensives. J Sex Med. 2005 Nov;2(6):856-64.

реклама

L.PU.GM.08.2010.0031

Телефон доверия по вопросам

мужского здоровья: **8-800-200-10-15**

www.mensland.ru



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma



по сравнительному анализу ответов на вопрос 3 из опросника IIEF («При попытке полового контакта как часто эрекция была достаточна для пенетрации?») и вопрос 4 («Во время полового контакта как часто вы были способны поддерживать эрекцию после пенетрации?»). В дополнение к вышеперечисленному оценивались ответы на вопросы анкеты SEP: SEP Q2 – «Удалось ли вам ввести половой член во влагалище?» и SEP Q3 – «Сохранялась ли эрекция достаточно долго для того, чтобы считать половой акт удовлетворительным?» после каждого приема варденафила.

Оценка первичной эффективности

Анализ показателей IIEF как в ходе исследования, так и в конце его показал статистически достоверное ($p < 0,0001$) их улучшение в обеих группах пациентов;

Левитра начинает действовать быстро – через 10 минут (через 25 минут у большинства мужчин), действие препарата продолжается 8–12 часов, что обеспечивает полноценные сексуальные отношения. Левитру можно принимать независимо от приема пищи, алкоголя.

однако в группе приема препарата «по требованию» степень и скорость улучшения показателей оказались менее значимыми. После 12-недельного курса лечения варденафилом изменения по шкале IIEF по сравнению с исходными данными составили $9,93 \pm 0,49$ в группе, принимавшей 10 мг варденафила ежедневно, что было достоверно выше, чем в группе приема препарата «по необходимости» – $4,23 \pm 0,57$ ($p < 0,0001$). Средние итоговые суммарные баллы по шкале IIEF достигли 18,2 в группе приема

препарата «по необходимости» и 25,2 – в группе ежедневного приема варденафила 10 мг. У 60 % пациентов, принимавших уденафил «по необходимости», и 90% больных в группе ежедневного приема общий балл по шкале IIEF превысил 21.

Оценка вторичной эффективности

Динамика средних баллов по каждому вопросу IIEF и средние различия по сравнению с исходными уровнями продемонстрировали достоверное ($p < 0,0001$) улучшение в группе пациентов, принимавших варденафил ежедневно, в отличие от группы пациентов, принимавшей препарат «по необходимости». Также достоверно улучшились показатели по вопросам Q3 и Q4 опросника SEP. При сравнении средних значений показателей SEP Q3 и SEP Q4 после операции с данными, полученными на фоне терапии, в группе ежедневного приема разница составила 2,1 для Q3 и 2,7 для Q4, по сравнению с 1,4 для Q3 и 1,5 для Q4 в группе пациентов, принимавших варденафил «по необходимости». При оценке показателей SEP Q2 и SEP Q3 также были получены достоверные улучшения в группе, принимавшей варденафил 10 мг ежедневно. Успешной пенетрации после приема варденафила «по необходимости» достигли 70% пациентов, а в группе больных, принимавших препарат ежедневно, – 90%. Пациенты, способные поддержать эрекцию до наступления оргазма, составили 60% среди принимавших варденафил «по необходимости», а среди пациентов, получавших 10 мг варденафила ежедневно, – 85%. Нормальных итоговых показателей суммарного балла шкалы IIEF (≥ 26) удалось достичь у 70% пациентов, принимавших 10 мг варденафила ежедневно, и у 40% пациентов, принимавших варденафил «по необходимости». К моменту настоящей оценки результатов, не более чем через 56 недель после ТУР гиперплазии простаты, 14 (70%) из 20 пациентов, полу-

чавших варденафил 10 мг ежедневно, отметили возвращение спонтанных эрекций. Среди 20 пациентов, принимавших варденафил «по необходимости», 8 (40%) отметили схожий эффект ($p = 0,015$). Измерение ночной тумесценции соответствовало этим данным. Тумесценция была также достаточной для интроекции полового члена и достаточно длительной для проведения полового акта.

Безопасность

В целом варденафил показал хорошие результаты по безопасности и толерантности. Большинство нежелательных реакций были слабо выражены и заключались в покраснении лица, заложенности носа и – изредка – головных болях. Мышечных болей и нарушений цветовосприятия, как при приеме силденафила, отмечено не было. В отличие от тадалафила, при приеме варденафила не наблюдалось случаев миалгии. Лабораторные анализы, ЭКГ, уровень артериального давления не показали статистически достоверных различий между разными группами.

Выводы

Изложенные выше данные коррелируют с результатами, полученными в ходе экспериментов in vitro, подтверждающими хорошие фармакокинетические свойства и высокую селективность варденафила к ФДЭ-5 рецепторам. Фиксированные дозы препарата и лимитированная длительность приема явились ограничениями данного исследования. Необходимы более длительные мультицентровые исследования с участием больших групп пациентов и применением различных дозировок препарата. Тем не менее нельзя отвергать очевидную эффективность и безопасность препарата варденафил (Левитра) при ежедневном приеме в дозе 10 мг как элемента пенильной реабилитации в лечении эректильной дисфункции после монополярной трансуретральной электрорезекции гиперплазии простаты. ●



Адъювантная терапия мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря

Д.м.н. И.В. ЧЕРНЫШЕВ, к.м.н. Ю.В. САМСОНОВ

Кмышечно-неинвазивной форме РМП относятся T_a – неинвазивная папиллярная карцинома; T_{is} – карцинома in situ; T_1 – опухоль, распространяющаяся на субэпителиальную соединительную ткань. После проведенного оперативного лечения рецидивирование среди данной группы пациентов составляет около 70%, прогрессирование – 20–30%. Факторы рецидивирования и прогрессирования рассчитываются индивидуально, согласно системе EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer), которая учитывает количество опухолей, их размер, частоту предшествующих рецидивов, наличие карциномы in situ, степень дифференцировки, стадию заболевания. Наиболее важное прогностическое значение для появления инфильтративного роста имеют степень анаплазии и стадия первичной опухоли. Основываясь на данных прогностических факторах, все поверхностные опухоли мочевого пузыря можно разделить на следующие группы риска [2]:

- группа низкого риска: единичные опухоли T_aG_1 менее 3 см в диаметре;
- группа высокого риска: T_aG_2 , множественные или часто рецидивирующие опухоли, T_{is} ;
- группа умеренного риска: остальные поверхностные опухоли T_{a-1} , $G1-2$, множественные опухоли более 3 см в диаметре.

Стандартным лечением мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря считается трансуретральная резекция (ТУР) с вапоризацией

Рак мочевого пузыря (РМП) занимает 8-е место в структуре онкологических заболеваний у мужчин и 18-е место – у женщин. Среди онкоурологических заболеваний РМП находится на втором месте после рака простаты. В 2009 г. в России было выявлено 13 260 больных РМП (примерно 9,34 на 100 тыс. населения, средний возраст больных 67,0 лет) [1], общий прирост заболеваемости за последние 10 лет составил 22,57%, смертность от РМП в 2009 г. – 6933 человек. К сожалению, выявляемость РМП на I стадии составляет не более 40%, несмотря на повсеместное распространение УЗИ, КТ и МРТ в лечебных учреждениях России.

или без нее. С целью профилактики рецидивирования и прогрессирования заболевания после ТУР проводится адъювантная внутрипузырная химиотерапия (ВХТ) либо внутрипузырная иммунотерапия (ВИТ). Эти рекомендации основаны на результатах метаанализа, полученных при сравнении химиотерапии и иммунотерапии. Всем пациентам сразу после операции следует ввести одну дозу химиопрепарата в течение 6 часов после ТУР (выбор химиопрепарата определяется лечащим врачом) [3]. Дальнейшее лечение зависит от риска возникновения у пациентов рецидивов или прогрессии болезни. Пациентам группы низкого риска дополнительное лечение не показано. Больным, относящимся к группам умеренного и высокого риска развития рецидива, требуется проведение 4–8-недельного курса внутрипузырной БЦЖ- или химиотерапии.

Адъювантная внутрипузырная химиотерапия (АВПХТ)

Препарат для внутримочевыводящего лечения РМП должен обладать двумя основными свойствами: высокой противоопухолевой активностью по отношению к уротелиальному РМП и низкой системной и местной токсичностью. В настоящее время наиболее изученными и часто используемыми препаратами для ВХТ являются тиофосфамид, митомицин, доксорубин, эпидорубин.

Тиофосфамид (Thiophosphamide)

Впервые сообщение о применении препарата как внутрипузырного агента при РМП принадлежит Jones и Swinney. Тиофосфамид обычно назначается в дозе 30–60 мг. Инстилляций препарата проводятся 1 раз в неделю в течение 6 недель. Лечение может быть продолжено до одного года с еже-



месячной инстилляцией. При наличии симптомов острого цистита лечение должно быть приостановлено.

Доксорубицин (Doxorubicin)

Как внутрипузырный агент препарат используется в различных дозах от 30 до 100 мг. Схема введения: еженедельные инстилляции на протяжении 6–8 недель с внутрипузырной экспозицией 1–2 ч. Системные побочные реакции при внутрипузырном лечении выявля-

ются редко и включают тошноту, рвоту, диарею (1,7%), повышение температуры тела (0,8%), аллергические реакции (0,3%). Н. Akaza и соавт. [4], проанализировав результаты лечения более 600 больных, не выявили системных побочных эффектов при внутрипузырном назначении препарата. Местные побочные эффекты доксорубицина более выражены. При анализе 399 пациентов химический цистит был зарегистрирован у 28,8% больных. При применении высоких доз доксорубицина (8 еженедельных инстилляций по 100 мг) у 16% больных (7 из 44) отмечено уменьшение объема мочевого пузыря.

Эпирубицин (Epirubicin)

Препарат обычно вводится в дозе 30–80 мг. Схемы введения агента различны: одни авторы предлагают вводить ежедневно в течение 3 дней, затем делать перерыв 4 дня, далее – 3 ежедневных введения. Время экспозиции препарата в мочевом пузыре – 1–2 ч. М. Kuroda и соавт. оценили токсичность эпирубицина у 911

Митомицин (Mitomycin)

больных. У большинства пациентов была выполнена схема еженедельного введения препарата в дозе 50 мг. Проявлений системной токсичности зарегистрировано не было. Химический цистит был выявлен у 14% больных. Частота возникновения локальной токсичности зависит от дозы введенного препарата. При единственной инстилляции эпирубицина в дозе 80 мг циститы выявлены у 6,8% пациентов [5]. Также ряд авторов сообщают о минимальном количестве осложнений при внутрипузырной инстилляции препарата в дозе 30 мг еженедельно в течение 8 недель. В другом исследовании 43 пациентам были проведены 6 еженедельных инстилляций 50 мг эпирубицина. Лекарственный цистит был выявлен у 21% больных, срок наблюдения составил 2 года. Гематологической токсичности отмечено не было. Результат сравнительного исследования химиотерапевтических агентов показал большую эффективность и меньшую токсичность эпирубицина по сравнению с доксорубицином [6].

Уровень креатинина в сыворотке крови более 0,15 ммоль/л), предшествующее лечение цитотоксическими препаратами или лучевая терапия. Применение митомицина при некоторых инфекционных заболеваниях (ветряная оспа, опоясывающий герпес) может привести к тяжелым осложнениям.

Схемы лечения различны, доза может варьировать от 20 до 60 мг в 20–40 мл физиологического раствора еженедельно (до 8–10 доз). Оптимально однократное введение 20–40 мг препарата. Наиболее применимыми и хорошо изученными режимами введения являются внутрипузырная инстилляция препарата непосредственно после операции или в течение ближайших 24 часов, а также от 4 до 6 еженедельных инстилляций после операции. Длительность экспозиции химиопрепарата в полости мочевого пузыря составляет 1,5–2 часа. Целесообразность поддерживающей внутрипузырной химиотерапии (на протяжении 1–2 лет) является спорным вопросом, так как ряд исследований не показали значительного преимущества в частоте рецидивирования и длительности безрецидивного периода при использовании поддерживающей внутрипузырной химиотерапии [7, 8, 9].

Наиболее частыми побочными эффектами при внутрипузырном введении митомицина являются химический цистит и аллергические реакции. Характерный симптомокомплекс химического цистита включает учащенное мочеиспускание и боль. Эти симптомы проявляются в 6–41% случаев (в среднем в 15,8%). Митомицин имеет молекулярную массу, равную 329 D. Это обуславливает минимальную абсорбцию препарата из мочевого пузыря после инстилляций, что снижает системную токсичность. Лейкопения и тромбоцитопения выявляются только в 0,7% случаев. Известны случаи смертельного исхода от миелосупрессии при внутрипузырном введении 80 мг препарата непосредственно после ТУР мочевого пузыря. Аллергические реакции – везикулярные дерматиты рук, ног, генитальные дерматиты и более

Митомицин имеет молекулярную массу, равную 329 D. Это обуславливает минимальную абсорбцию препарата из мочевого пузыря после инстилляций, что снижает системную токсичность.

Лейкопения и тромбоцитопения выявляются только в 0,7% случаев.



широко распространенные высыпания – встречаются примерно в 9% случаев. Сморщивание мочевого пузыря наблюдается у 0,5% больных. В некоторых исследованиях отмечается бессимптомное образование кальцинатов в полости мочевого пузыря. В таблице 1 приведены данные о частоте рецидивирования поверхностного рака мочевого пузыря в контролируемых исследованиях при использовании митомицина в адъювантном режиме. Митомицин является перспективным химиотерапевтическим агентом, эффективность которого доказана в рандомизированных исследованиях.

Препарат Веро-митомицин (компания «Верофарм») является аналогом Митомицина С, выпускаемым в России. В исследование, проведенное проф. И.Г. Русаковым и соавт., были включены пациенты с мышечно-неинвазивным переходно-клеточным раком мочевого пузыря, с уровнем инвазии pTa, pT1, степенью дифференцировки G1-G2, ECOG 0 или 1, первичные опухоли были у 65,2%, рецидивные – у 34,8% пациентов, единичная опухоль была у 70% больных, множественные наблюдались у 30%. Уровень инвазии pTa отмечался у 42% больных, pT1 – у 68; высокодифференцированный рак выявлен у 65,2% больных, умереннодифференцированный – у 34,8%. Рецидив рака после применения Веро-митомицина был выявлен в 39,1% случаев, прогрессирование опухолевого процесса (увеличение степени инвазии процесса из T_a в T₁) – в 4,3%. Рецидивы развились через 12–16 месяцев. Осложнение в виде острого цистита выявлено в 8,7% (после 4 и 6 инстилляций препарата). Гематологической токсичности в исследовании отмечено не было [10].

Внутрипузырная иммунотерапия

С конца 80-х гг. XX века широко используется внутрипузырная иммунотерапия (ВИТ), основанная на применении рекомбинантных или нативных цитокинов. Наиболее хорошо изученными и широко применяемыми в прак-

Таблица 1. Частота рецидивирования поверхностного рака мочевого пузыря при использовании Митомицина С в адъювантном режиме

Автор, год проведения исследования	Число больных	Частота рецидивирования в группах, %	
		Трансуретральная резекция	Трансуретральная резекция + химиотерапия
Huland, 1983	58	40	7
Niijima, 1983	278	46	37
Kim, 1988	43	68	67
Tolly, 1988	397	65	51
Rubben, 1990	83	42	35

тике являются рекомбинантные интерферон-альфа (ИФН-α) и интерлейкин-2 (ИЛ-2). Положительные результаты в виде увеличения безрецидивного периода были получены многими авторами при использовании высоких доз препаратов. Показана эффективность малых доз реалдирина и интрона А при длительной экспозиции препарата в мочевом пузыре. При ВИТ реалдирином рецидивы выявлены у 20% больных. Средний срок наблюдения составил 28,6 месяца. При использовании ИФН-α рецидивы возникли у 10% больных, срок наблюдения – 13,8 месяца [11]. Внутрипузырная БЦЖ-терапия в адъювантном режиме, впервые предложенная Morales в 1976 г., обладает высокой эффективностью при поверхностных опухолях мочевого пузыря с высоким и средним риском развития рецидива и является методом выбора при проведении адъювантного лечения для данной категории больных.

Под воздействием живой вакцины происходит активация иммунокомпетентных клеток стенки мочевого пузыря с образованием БЦЖ активированных клеток-киллеров (ВАК-клетки). Минимальный срок, по истечении которого можно начинать лечение, – 2 недели. Доза БЦЖ для однократной инстилляции варьирует от 60 до 150 мг. Наиболее часто использу-

ется 6-недельный курс индукции, подразумевающий еженедельные инстилляциии вакцины БЦЖ в мочевой пузырь. Через 2–3 месяца после инициального курса начинается проведение поддерживающей терапии, которая продолжается в виде ежемесячных инстилляций БЦЖ до 6 месяцев или более – до 1, 2, 3 лет. Осложнения БЦЖ-терапии обусловлены местным и системным действием вакцины. Более чем в 60% случаев выявляется цистит. Микроскопическая гематурия и пиурия присутствуют у пациентов на протяжении практически всего периода лечения. Лихорадка отмечается у четверти больных. Необходимо помнить о том, что не рекомендуется проводить очередную инстилляцию при наличии выраженных побочных реакций от предшествующего введения. Отсрочка на 1–3 недели от намеченного графика в данной ситуации не приведет к снижению эффективности лечения. Если последнюю инстилляцию больной перенес тяжело, необходимо рассмотреть вопрос о снижении дозы препарата на 1/2 или на 1/3 от начальной. Это позволяет снизить токсичность препарата на 20–30%, что подтверждается результатами различных исследований. В некоторых исследованиях утверждается, что подобное снижение дозы приводит к ухудшению выживаемости у больных с опухолями



высокого риска, по данным других авторов – не влияет на прогноз заболевания. Особую опасность представляют системные токсические проявления БЦЖ-терапии. БЦЖ-сепсис возникает в 0,4% случаев и сопровождается быстрым нарастанием симптомов (высоким повышением температуры тела, болями в суставах, гипотонией) через 2 ч после инстилляции или травматичной катетеризации. Органоспецифическая манифестация может быть представлена эпидидимоорхитами, пневмониями и гепатитами, которые возникают в 2–3% случаев и требуют госпитализации [12, 13].

ВХТ обладает высокой противорецидивной эффективностью у пациентов со средним и низким риском развития рецидива, имеет низкую частоту побочных эффектов при интравезикальном применении. Применение химиопрепаратов, в частности, Веро-митомидина, является менее токсичным методом профилактики рецидивов поверхностного рака мочевого пузыря в сравнении с БЦЖ-терапией.

Учитывая, что ВИТ с применением БЦЖ имеет высокую эффективность, в мире проводятся разнообразные исследования, направленные на снижение токсичности препарата. Это достигается следующими способами: 1) снижение дозы БЦЖ (до сверхнизких) и увеличение интервала между введениями; 2) комбинированная терапия с цитокинами; 3) совместное применение с интратрипузырными химиотерапевтическими агентами; 4) редукция курса лечения; 5) совместное использование БЦЖ и противотуберкулезных препаратов. Результаты рандомизированных исследований, в которых БЦЖ-вакцина сравни-

валась по эффективности с тиофосфамидом, доксорубицином, продемонстрировали преимущество БЦЖ-терапии. Проведено 7 рандомизированных исследований по сравнению эффективности интратрипузырного лечения БЦЖ и Митомидином С [14, 15, 16]. Результаты показывают, что митомидин и БЦЖ могут применяться как интратрипузырные агенты первой линии при опухолях низкой и средней степеней злокачественности, но при наличии T1G3 или Tis предпочтение следует отдавать терапии с использованием БЦЖ. Юго-Западная онкологическая группа (SWOG) провела исследование по сравнению эффективности БЦЖ и доксорубицина: было выявлено 70% и 60% полных ответов соответственно; при наблюдении в течение 5 лет эти цифры уменьшились до 45% и 18%. Похожие цифры приводят R.U. Malmstrom и соавт. при оценке 5-летней безрецидивной выживаемости: 55% и 26% при лечении БЦЖ и митомидином соответственно [3].

Метаанализ исследований, включавших 2749 пациентов со средней и низкой степенями дифференцировки опухоли [17], показал превосходство БЦЖ-терапии над терапией митомидином: безрецидивное течение в группе БЦЖ-терапии в течение первых 2 лет составило 61%, в группе митомидина – 53%. Однако токсический эффект, выявленный в результате сравнительных метаанализов рандомизированных исследований (n = 2820) [3] интратрипузырного применения митомидина и БЦЖ-терапии при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря, показал:

- местная токсичность отмечалась у 30% пациентов, получавших митомидин, и у 44% пациентов после БЦЖ-терапии;
- в 12% и 19% случаев соответственно развились системные побочные эффекты, у 5% больных возникли тяжелые осложнения после БЦЖ-терапии;
- степень токсичности должна быть соизмерима с риском развития рецидива и прогрессии рака;

- проведение БЦЖ-терапии обосновано только у пациентов с высокой степенью риска.

Фотодинамическая терапия

Новым перспективным направлением терапии РМП является фотодинамическая терапия (ФДТ). Метод основан на селективном накоплении фотосенсибилизатора в опухолевых клетках с последующим их облучением лазером определенной длины, что приводит к их повреждению вследствие химических превращений фотосенсибилизатора. В России метод применяется сравнительно недавно. На сегодняшний день можно говорить о конкурентоспособности метода, его эффективность в предотвращении рецидивов поверхностного рака мочевого пузыря должны оценить последующие исследования. ФДТ по эффективности несколько уступает БЦЖ-терапии, но превосходит интратрипузырную химиотерапию. Важным преимуществом является возможность однократного облучения мочевого пузыря. По предварительным данным, применение фотодинамической терапии оправдано у пациентов с высокой и средней степенями риска [18].

Заключение

Адьювантная интратрипузырная БЦЖ-терапия обладает высокой эффективностью при поверхностных опухолях мочевого пузыря с высоким риском развития рецидива и является методом выбора при проведении адьювантного лечения данной категории больных. Адьювантная интратрипузырная химиотерапия является важным компонентом лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. ВХТ обладает высокой противорецидивной эффективностью у пациентов со средним и низким риском развития рецидива, имеет низкую частоту побочных эффектов при интравезикальном применении. Применение химиопрепаратов, в частности, Веро-митомидина, является менее токсичным методом профилактики рецидивов поверхностного рака мочевого пузыря в сравнении с БЦЖ-терапией. ☺



Стабильность и опора

- **Стабильный** и длительный эффект
- **Профилактика** рецидивов рака мочевого пузыря
- **Возможность** введения внутрипузырно сразу после операции
- **Использование** в комбинации с другими методами лечения

veropharm 
Веро-митомицин
митомицин 20 мг

107023, Россия, Москва
Барабанный переулок, 3

3, Barabanniy per.
107023, Moscow, Russia

Tel.: (495) 792-53-30
Fax: (495) 792-53-28

E-mail: info@veropharm.ru
www.veropharm.ru



Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова,
кафедра
клинической
фармакологии и
пропедевтики
внутренних
болезней

Применение препаратов клюквы в урологической практике: взгляд клинического фармаколога

Д.м.н., проф. Д.А. СЫЧЕВ

*Клюква с древних времен применялась при различных урологических проблемах. Однако только в последние годы начались исследования по изучению клинико-фармакологических аспектов применения препаратов клюквы для профилактики инфекций мочевых путей. Основным действующим компонентом клюквы являются проантоцианидины, которые, не обладая собственной антимикробной активностью, угнетают адгезию уропатогенных штаммов *E. coli* за счет блокады Р-фимбрий, что также препятствует образованию биопленок. При приеме препаратов клюквы внутрь проантоцианидины в высоких концентрациях накапливаются в моче. Эффективность препаратов клюквы для профилактики рецидивов инфекции мочевых путей продемонстрирована в рандомизированных клинических исследованиях, анализ которых был проведен в систематическом обзоре Кохрановского сотрудничества. На этом основании применение стандартизированных препаратов клюквы, таких как Монурель, которые содержат не менее 36 мг проантоцианидинов, рекомендовано Европейской урологической ассоциацией (EUA). Препараты клюквы хорошо переносятся – при приеме капсул частота отказа от лечения была минимальной, в отличие от употребления сока. Однако препараты клюквы могут способствовать прогрессированию нефролитиаза, а также повышать антикоагулянтное действие непрямых антикоагулянтов (варфарин и др.).*

натуральный сок обладает плохими органолептическими свойствами: он очень кислый ($\text{pH} \leq 2,5$) и горький, даже в сочетании с традиционными подслащивающими средствами [3].

Фармакодинамика препаратов клюквы

В состав клюквы входит огромное количество различных соединений: органических кислот, флавоноидов, иридоидных гликозидов, антоцианидинов (табл. 1). Однако результаты многочисленных экспериментальных исследований говорят о том, что активными компонентами клюквы являются антоцианидины и, в частности, проантоцианидины (ПАЦ) [4]. ПАЦ относятся к группе таннинов и выполняют в растениях защитную функцию.

Следует отметить, что анализ многочисленных исследований *in vitro* показал, что ни клюквенный сок, ни выделенные из него ПАЦ не обладают собственной антибактериальной активностью в отношении широкого спектра бактерий, в том числе *E. coli* [5]. Однако, по данным 15 экспериментальных исследований, препараты клюквы вызвали ингибирование адгезии бактерий, включая *E. coli*, на различных поверхностях *in vitro*, в том числе и клеточных: препараты клюквы блокировали бактериальное прикрепление к клеткам яичника китайского хомячка, клеткам эпителия полости рта, гидроксипатиту, поверхности, покрытой коллагеном I типа / фибриногеном / сывороткой человека, и искусственно созданным моделям из боросиликатного стекла, ПВХ [5]. При этом большинство иссле-

Клюква (*Vaccinium macrocarpon*, *V. oxycoccus* и *V. eruthrocarpum*) представляет собой растение семейства вересковых, плоды которого тысячелетиями использовались нашими предками в качестве лечебного средства от «мочевых проблем». Плоды клюквы, которые собирают в сентябре-октябре, а также препараты на ее основе являются

одними из самых часто применяемых растительных средств во всем мире. Так, в 1997 г. клюква вошла в первую десятку растительных средств, продаваемых в США [3]. Обычно используются свежие цельные ягоды, желатинизированные продукты, соки (как правило, 10–25% в объемном отношении натурального сока) и капсулы (Монурель). Следует отметить, что



Таблица 1. Химический состав клюквы*

Органические кислоты	Флавоноиды	Иридоидные гликозиды	Антоцианидины
Бензойная кислота	Эпикатехин	Монотропеин	Пеонидин ^h
О-гидроксibenзойная кислота	Катехин	6,7-дигидромонотропеин	Цианидин ^h
М-гидроксibenзойная кислота	Кверцетин ^a	Кумароил	Пеларгонидин ⁱ
Р-гидроксibenзойная кислота	Метоксикверцетин ^b		Петунидин ⁱ
2,3-дигидроксibenзойная кислота	Мирицетин ^c		Проантоцианидины (тример А-типа, димер А-типа, димер В-типа)
Транскоричная кислота	Метоксимирицетин ^d		
О-гидроксикоричная кислота	Диметоксимирицетин ^e		
3-О-Р-гидроксикоричная кислота	Прунин ^f		
О-фталевая кислота	Флоридзин ^g		
Ванилиновая кислота			
Р-кумаровая кислота			
Феруловая кислота			
Кофейная кислота			
Синапиновая кислота			
Транс-ресвератрол			
Хинная кислота			
Яблочная кислота			
Шикимовая кислота			
Лимонная кислота			

^a В том числе в виде 3-β-галактозида, 3-β-глюкозида, 3-α-ксилопиранозида, 3-α-арабинопиранозида, 3-α-арабинофуранозида, 3-рамнопиранозида, 3-О-(6"р-кумароил)-β-галактозида и 3-О-(6"-бензоил)-β-галактозида.

^b В том числе в виде пентозида, 3-α-ксилопиранозида и 3-β-галактозида.

^c В том числе в виде 3-β-галактозида, 3-α-ксилопиранозида и 3-α-арабинофуранозида.

^d В виде пентозида.

^e В виде гексозида.

^f Нарингенин 7-глюкозид.

^g Флоретин 2'-О-глюкоза.

^h В том числе в виде 3-О-арабинозида, 3-О-галактозида и 3-О-глюкозида.

ⁱ Второстепенный компонент.

* Адаптировано по [4]

дований изучали уропатогенные штаммы *E. coli* с фимбриями I и Р типов: было показано, что клюква вызывает ингибирование адгезии этих бактерий. Наряду с этим адгезия мочевых изолятов *Proteus spp.* и *P. aeruginosa*, как и изолятов *S. aureus*, *S. typhimurium* и *E. faecalis*, на поверхностях может также ингибироваться клюквой. Следует отметить, что в большинстве подобных исследований в качестве поверхностей использовались клетки эпителия мочевыводящих путей человека [5]. Способность препаратов клюквы ингибировать уропатогенные штаммы *E. coli* на уротелии продемонстрирована в 13 клинических исследованиях [5]. В настоящее время стало известно, что основным механизмом данного феномена является способность ПАЦ дозозависимо ингибировать адгезию патогенов на различных поверхностях за счет связывания и блокады бактериальных фимбрий I и Р типов (рис. 1) [6]. Это при-

водит к тому, что ПАЦ угнетают продукцию биопленок на поверхности уротелия (так называемых биофильмов), но очень селективно. Биофильмы, продуцируемые патогенами полости рта и уропатогенными штаммами *E. coli*, по-видимому, чувствительны к ПАЦ, в то время как биофильмы, продуцируемые *P. mirabilis*, – нет [6]. При этом из всех ПАЦ клюквы наиболее выраженной антиадгезивной активностью обладает тримерный А-тип ПАЦ [7].

Таким образом, механизм профилактического и лечебного действия ПАЦ клюквы при инфекциях мочевых путей (ИМП) заключается в следующем [8]:

- ингибирование связывания уропатогенов с фимбриями Р-типа посредством маннозоспецифичных, лектиноподобных структур с маннозоподобными остатками на клетках слизистой оболочки (ингибирование Р-фимбрий обратимо);

- по некоторым данным, ПАЦ способствуют отделению Р-фимбрий от бактерий. В то же время другие исследователи утверждают, что плотность Р-фимбрий не меняется;

- один из возможных механизмов – ингибирование ПАЦ I-фимбрий.

Следует отметить, что существует устаревшее представление: действие клюквенного сока обусловлено изменением состава мочи. Однако применение однократных доз (от 1200 до 4000 мл смеси клюквенного сока и 100–305 г свежей клюквы) и многократного режима дозирования (1200 мг/сут сухой клюквы в течение 2,5 дней, 22–54 г/сут свежей клюквы в течение 1–3 дней и 1200–4000 мл/сут смеси клюквенного сока в течение 1–6 дней) не оказывали клинически значимого влияния на рН мочи [5].

Общеизвестно, что клюква традиционно используется в уроло-

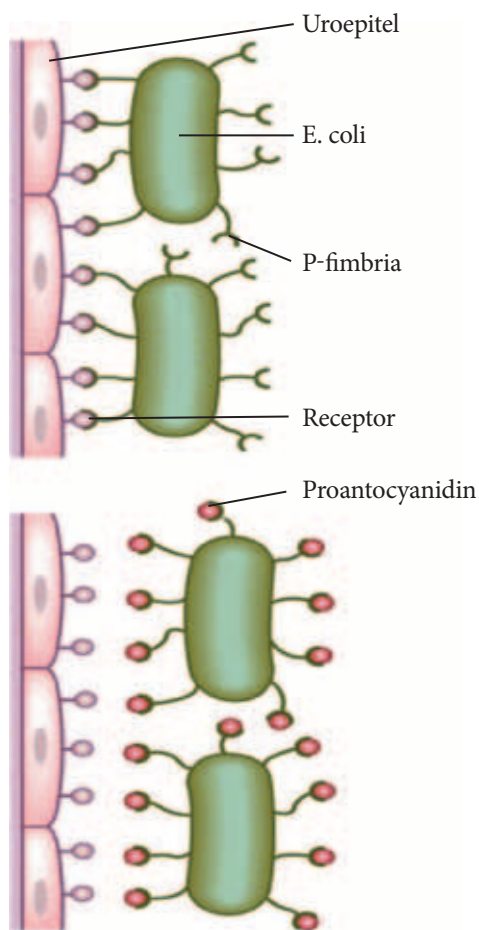


Рис. 1. Механизм антиадгезивного действия ПАЦ*

* Адаптировано по [8]

гической практике. Однако имеются экспериментальные данные, свидетельствующие и о других ее фармакологических эффектах:

- кардиопротективное действие [9];
- онкопротективное действие (активность в отношении клеточных линий рака молочной железы, прямой кишки, предстательной железы, легких, шейки матки, поджелудочной железы, полости рта, меланомы и лейкоза) [10];
- защита от кариозного поражения зубов [11];
- профилактика заболеваний ЖКТ, ассоциирующихся с инфекцией *Helicobacter pylori* [12];
- противовирусная активность (в отношении реовирусов, ротавирусов и вируса гриппа) [13].

Фармакокинетика препаратов клюквы

После приема добровольцами 480 мл клюквенного сока (94,47 мг ПАЦ) максимальная концентрация ПАЦ в плазме крови достигалась через 1–4 часа и составляла 0,56–4,64 нмоль/л [14]. При этом 6 из 12 антоцианидинов, идентифицированных в клюкве, обнаруживаются и в моче. После приема добровольцами 200 мл клюквенного сока максимальная концентрация ПАЦ в моче наблюдалась через 3–6 ч после приема сока, и почечная экскреция была практически полной в течение первых 12 часов [15]. Однако ферменты биотрансформации и транспортеры ПАЦ неизвестны. Изучена фармакокинетика и других компонентов клюквы: феноловых кислот, флавоноидов, салициловой кислоты. Так, о флавоноидах клюквы известно, что они могут являться субстратами транспортеров (SGLT1, MRP2, MRP3) и цитохромов P-450 [16].

Клиническая эффективность препаратов клюквы

В настоящее время клиническая эффективность любого фармакологического препарата должна быть оценена в клинических исследованиях (КИ), выполненных в соответствии с принципами доказательной медицины. При этом доказательная медицина подразумевает добросовестное, точное и осмысленное использование результатов клинических исследований для выбора лечения конкретного больного [17]. Это положение касается и оценки клинической эффективности препаратов клюквы в урологической практике. В настоящее время отсутствуют опубликованные данные относительно применения продуктов из клюквы самостоятельно или в комбинации с противомикробными препаратами для лечения ИМП, все выполненные КИ оценивают эффективность препаратов клюквы для профилактики рецидивов ИМП. Проведено несколько подобных клинических исследований, в которых участвовали различные категории пациентов: женщины молодого и

среднего возраста, пожилые люди и старики, беременные, дети, пациенты с неврологической патологией. Однако следует отметить, что эти КИ имели ряд недостатков [5]:

- малое количество пациентов;
- неадекватная рандомизация;
- небольшая продолжительность исследований (менее 6 месяцев);
- не оценивалась адгезия патогенов на фоне терапии с точки зрения объективных параметров (например, путем измерения выведения с мочой проантоцианидинов или других однозначно определяемых маркеров клюквы);
- частота выхода пациентов из исследования была высокой – 47%, особенно у детей: главной причиной прекращения лечения был вкус клюквы;
- дозы клюквенного сока или порошкообразных экстрактов в капсулах были разными, в ряде КИ применялись нестандартизированные продукты;
- не оценивалась взаимосвязь «доза – эффект».

В связи с этим эксперты Кохрановского содружества, выполнившие в 2004 г. систематический обзор клинических исследований по эффективности применения клюквы для профилактики рецидивов ИМП, не рекомендовали клюкву для профилактики ИМП [18]. Однако за последние годы качество КИ, посвященных этой проблеме, значительно увеличилось: к 2009 г. были проведены рандомизированные клинические исследования клюквы (в среднем 36 мг ПАЦ в сутки) по профилактике ИМП. Авторы нового Кохрановского обзора [19] проанализировали 10 исследований, в которых участвовали 1049 пациентов, рандомизированных в группы контроля или лечения (применения препаратов клюквы). Лекарственная форма в виде сока использовалась в 7 исследованиях, таблетки – в 4 (в одном КИ оценивались обе лекарственные формы). Оказалось, что препараты клюквы значительно снижали частоту ИМП у женщин за 12 месяцев (ОР 0,65; 95% ДИ 0,46–0,90) по сравнению с плацебо/контролем. При этом убедительная эффективность у пожилых мужчин и женщин, а



также у пациентов, нуждавшихся в периодической катетеризации, не продемонстрирована [19]. В одном из исследований пациенты, перенесшие ИМП, были рандомизированы в 3 группы (по 50 пациентов), которые получали клюкву, лактобактерии или плацебо. Пациенты наблюдались в течение 12 месяцев. Оказалось, что в группе пациентов, получавших клюкву, ИМП рецидивировали только у 16% пациентов, в то время как в группах плацебо или лактобактерий – у 36% и 39% пациентов соответственно, различия были статистически значимыми [20].

Проведено только одно рандомизированное клиническое исследование, в котором профилактическое действие клюквы в отношении рецидивов ИМП сравнивалось с эффективностью антибактериального препарата (триметоприм). В исследование были включены женщины с рецидивирующей ИМП не моложе 45 лет. 68 пациенток получали триметоприм в дозе 100 мг/сут, 69 пациенток – экстракт клюквы (36 мг ПАЦ в сутки); лечение продолжалось в течение 6 месяцев. В результате рецидивы ИМП наблюдались у 14 женщин, принимавших триметоприм, и у 25 – получавших клюкву (различия были статистически не значимы, $p = 0,084$). Не было различий по времени развития первого рецидива с момента начала применения триметоприма/клюквы. Частота отказа от лечения составила 16% для триметоприма и 9% для клюквы ($p = 0,205$), частота НЛР была сопоставима в группах [21]. Результаты исследований последних лет, а также Кохрановского систематического обзора позволили экспертам EUA включить в 2010 г. препараты клюквы в Рекомендации EUA по профилактике ИМП [22]:

- «...имеются доказательства, позволяющие считать, что применение клюквы (*Vaccinium macrocarpon*) целесообразно для уменьшения частоты инфекции нижних мочевых путей у женщин;
- для повседневной практики рекомендуется ежедневное употребление продуктов клюквы, содержащих как минимум 36 мг/

день ПАЦ А (активного компонента клюквы);

- лучше всего применять те продукты клюквы, которые продемонстрировали достоверную биологическую активность в моче...»

В настоящее время на российском рынке представлен стандартизированный препарат клюквы Монурель (зарегистрирован как БАД), содержащий 36 мг ПАЦ. Препарат показан для профилактики развития рецидивирующих ИМП при неблагоприятных условиях (женщины молодого и среднего возраста) по 1 капсуле 1 раз в сутки в течение всего неблагоприятного периода. При часто рецидивирующих циститах (более 3 эпизодов в год) у женщин молодого и среднего возраста в качестве средства профилактики Монурель применяется по 1 капсуле 1 раз в сутки до 3 месяцев.

Безопасность препаратов клюквы

Согласно определению экспертов ВОЗ, нежелательная лекарственная реакция (НЛР) – любая непреднамеренная и вредная для организма человека реакция, которая возникает при использовании лекарственных средств (ЛС) в обычной дозировке с целью профилактики, лечения и диагностики [2]. Информация о частоте и структуре НЛР при применении препаратов клюквы была получена в клинических исследованиях, а также из описания отдельных случаев. Так, частота отказа от лечения клюквой у детей колебалась от 5% до 47% и была наибольшей при применении сока (из-за вкуса), наименьшей – при использовании капсул (Монурель) [23]. Документально подтвержден один случай иммуноопосредованной тромбоцитопении у 68-летнего мужчины, который употреблял в пищу неизвестное количество клюквенного сока для облегчения симптомов дискомфорта вследствие установленного мочевого катетера за 10 дней до госпитализации [24]. Однако в большинстве случаев препараты хорошо переносятся и не вызывают серьезных НЛР.

Что касается безопасности препаратов клюквы у беременных, в систематическом обзоре литературы не найдено прямых доказательств безопасности или вреда для матери или плода в случае употребления клюквы во время беременности [25]. В период лактации безопасность или вред клюквенного сока не изучены, поэтому данные препараты не следует назначать беременным и кормящим женщинам.

Есть данные о возможном влиянии клюквы и ее препаратов на риск развития нефролитиаза. В одном клиническом исследовании продемонстрировано, что клюквенный сок может повышать риск образования уратных камней, но при этом оказывает положительный эффект при лечении апатитного, бруштитного и струвитного нефролитиаза [26]. Еще в одном КИ клюквенный сок продемонстрировал антилитогенные свойства в отношении кальциево-оксалатного нефролитиаза [27]. Однако в другом КИ клюквенный сок повышал риск кальциево-оксалатного и уратного нефролитиаза, но снижал риск развития бруштитного нефролитиаза [28]. Существуют данные клинического исследования, в котором также было выявлено, что концентрат клюквы может повышать риск образования оксалатных камней [29]. На основании результатов приведенных исследований можно сделать вывод: следует избегать лечения клюквой у пациентов с установленным нефролитиазом.

Возможные межлекарственные взаимодействия препаратов клюквы

В клинической практике врачам часто приходится сталкиваться с ситуациями, когда пациенту необходимо назначать одновременно несколько ЛС. Предпосылками к этому является наличие нескольких заболеваний, а также недостаточная эффективность и/или безопасность монотерапии (при необходимости коррекции НЛР). При этом ЛС могут взаимодействовать между собой. Под взаимодействием ЛС понимается изменение эффективности и безопасности одного ЛС при

урология



одновременном или последовательном его применении с другим ЛС. В клинической практике встречается фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействие ЛС [2]. Наиболее изученным является возможное фармакокинетическое взаимодействие препаратов клюквы с другими ЛС. Показано, что клюквенный сок не влияет на всасывание амоксициллина и цефаклора: биодоступность данных ЛС не изменялась при употреблении клюквенного сока [30]. С другой стороны, не было обнаружено влияния употребления клюквенного сока в течение 14 дней по 200 мл в сутки на фармакокинетику циклоспорина (субстрат СYP3A4) [31]. Прием клюквенного сока в течение 14 дней не влиял на фармакокинетические параметры флурипрофена (субстрат СYP2C9) [32]. Под влиянием клюквенного сока отмечалась тенденция к снижению AUC S-варфарина ($p = 0,051$), при этом различий в динамике международного нормализованного отношения (МНО) по сравнению с плацебо обнаружено не было [33]. Исходя из результатов проведенных исследований можно считать, что фармакокинетическое взаимодействие клюквенного сока с ЛС-субстратами маловероятно: СYP3A4 (антагонисты кальция – нифедипин, верапамил, дилтиазем, амлодипин, фелодипин; статины – ловастатин, симвастатин, аторвастатин; антигистаминные ЛС – лоратадин; иммуносупрессоры – циклоспорин), СYP2C9 (пероральные гипогликемические ЛС – производные сульфонилмочевины). Предполагается возможность фармакодинамического взаимодействия клюквенного сока с непрямими антикоагулянтами, в частности, с варфарином. Существует описание случая чрезмерной гипокоагуляции (повышение МНО до 4,8) при употреблении клюквы (около 100 г в день) у пациента с постоянной формой мерцательной аритмии, который в течение 10 месяцев принимал варфарин (недельная доза 22,5 мг) [34]. У пожилого пациен-

та с постоянной формой мерцательной аритмии, принимавшего в течение длительного времени постоянную дозу варфарина (недельная доза 45 мг), также была зафиксирована чрезмерная гипокоагуляция через 1 неделю приема клюквенного сока по 0,5 л в сутки [35]. Описан случай развития фатального гемоперикарда у пациента, принимавшего варфарин, который в течение 2 недель в качестве жидкости употреблял только клюквенный сок [36]. В клиническом исследовании с участием 12 здоровых добровольцев было показано, что применение клюквенного сока в течение 2 недель увеличивает площадь под кривой МНО «время» после однократного приема варфарина в дозе 25 мг, при этом клюквенный сок не влиял на фармакокинетику R-варфарина и S-варфарина [37]. В КИ участвовали 7 пациентов с постоянной формой мерцательной аритмии, которые в течение как минимум 3 месяцев принимали подобранную дозу варфарина, затем в течение 7 дней употребляли клюквенный сок по 250 мл в сутки, затем 7 дней – плацебо. Оказалось, что статистически значимых различий в показателях МНО на фоне клюквенного сока или плацебо не отмечалось [38]. В клиническом исследовании по изучению взаимодействия варфарина и клюквенного сока участвовало 30 стабильных пациентов, принимавших подобранную дозу варфарина (МНО 1,7–3,3). В результате рандомизации 14 пациентов вошли в основную группу (варфарин + клюквенный сок) и 16 пациентов – в контрольную группу (варфарин + плацебо). Наблюдение длилось 2 недели. К 12 дню исследования были выявлены статистически значимые различия в значениях МНО: показатели были выше в группе клюквенного сока. Однако различий в частоте эпизодов чрезмерной гипокоагуляции (повышение МНО более 3,5) в группах не отмечено: эпизоды чрезмерной гипокоагуляции отмечались у 4 пациентов в группе клюквенного сока и у 4 пациентов в группе контроля. Различий в значениях равнове-

сной концентрации S-варфарина и R-варфарина в плазме крови не отмечалось [39]. Однако большим, принимающим непрямые антикоагулянты, следует воздерживаться от употребления клюквенного сока и продуктов, содержащих клюкву. Именно поэтому в инструкции по применению варфарина в разделе «Взаимодействие» содержится предупреждение о недопустимости применения данного ЛС с клюквенным соком в связи с опасностью кровотечений.

Заключение

В настоящее время клинико-фармакологические аспекты применения клюквы и ее препаратов изучены. Отсутствуют данные, подтверждающие эффективность клюквы для лечения ИМП. В эксперименте клюква предотвращает рецидивы ИМП за счет ингибирования бактериальных Р-фимбрий (в том числе уropathогенных штаммов *E. coli*) и угнетения адгезии бактерий к клеткам уротелия. Действующим компонентом клюквы является ПАЦ. Экстракт клюквы в капсулах хорошо переносится. Прием препаратов клюквы увеличивает риск развития нефролитиаза, применение их при этом заболевании не рекомендуется. Клюква может взаимодействовать с антикоагулянтами варфарином (совместное применение не рекомендуется). Прием препаратов клюквы (содержание антоцианидинов не менее 36 мг) снижает частоту рецидивов ИМП в течение года у женщин молодого и среднего возраста до 16%. Применение препаратов клюквы для профилактики рецидивов ИМП сопоставимо по эффективности и безопасности с антибактериальными ЛС. Кохрановский обзор (2010) и EAU (2010) рекомендуют применение клюквы (содержание антоцианидинов не менее 36 мг) для профилактики рецидивов ИМП у женщин молодого и среднего возраста. Стандартизированным препаратом клюквы является Монурель, он может рассматриваться как альтернатива антибактериальным ЛС в случае их плохой переносимости или нежелания пациентов их длительно применять. ☺

Монурель

Превидист

защита от цистита

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ



3 эффекта в одной таблетке

Экстракт клюквы 36 мг РАС (проантоцианидины)

Препятствует адгезии кишечной палочки к клеткам уротелия

1. Повреждает синтез фимбрий
2. Деформирует бактериальную клетку

Витамин С

3. Повышает сопротивляемость организма

1 таблетка в день:

- После курса антибактериальной терапии для поддержания достигнутого эффекта
- При часто рецидивирующих инфекциях мочевых путей
- Во время периодов наибольшей подверженности стрессовым ситуациям с возможным развитием инфекций мочевых путей

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Экстракт
КЛЮКВЫ
36 мг РАС
+
Витамин С



ОДИН РАЗ В ДЕНЬ

Zambon
1905

ООО «Замбон Фарма»
119002, Москва, Глазовский пер., д.7, офис 17
Тел.: +7 (495) 933-38-30/32 Факс: +7 (495) 933-38-31
e-mail: zambon@zambon.ru www.zambon.ru

Приоритет таргетной терапии

Создание препаратов с таргетным принципом действия, воздействующих непосредственно на механизмы роста раковых клеток, произвело настоящую революцию в онкологии.

Онкоурологическая секция Европейской ассоциации урологов и Национальная всеобщая онкологическая сеть США признали назначение таргетной терапии приоритетным методом лечения распространенного рака почки, так как именно эти лекарственные средства существенно снижают негативное воздействие терапии на здоровые ткани и помогают продлить жизнь пациента. С докладами об опыте применения и клинических исследованиях таргетных препаратов выступили ведущие московские специалисты на XIV заседании Московского регионального отделения Российского общества онкоурологов, которое состоялось в марте 2011 г. в конференц-зале Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина.

Открыл заседание д.м.н., профессор, президент Российского общества онкологов и урологов (РООУ) В.Б. МАТВЕЕВ. Он привел статистику заболеваемости раком

почки в стране: за последнее десятилетие число таких больных увеличилось на треть; среди злокачественных новообразований в мужской популяции рак почки занимает 9-е место, а в женской –

10-е. За последний год от рака почки умерли более 8000 россиян (смертность среди мужчин – 7,1; среди женщин – 0,8 на 100 тыс. человек). В.Б. Матвеев подчеркнул, что приведенные цифры «требуют серьезных действий». Половина больных с диагнозом «распространенный рак почки» нуждаются в системном лечении современными эффективными препаратами с хорошей переносимостью. К таким, безусловно, относятся хорошо известные онкологам таргетные агенты. Существует множество потенциальных таргетных агентов, но только шесть из них сумели доказать свою безусловную эффективность и безопасность. Для лечения распространенного рака почки используется три группы таргетных препаратов: тирозинкиназные (мультикиназные) ингибиторы – сорафениб (Нексавар), сунитиниб (Сутент), пазопаниб (Вотриент); ингибиторы mTOR – темсиrolimus (Торисел) и эверолимус (Афинитор); моноклональные антитела – бевацизумаб (Авастин), применяемый в комбинации с интерфероном альфа-2а.

Профессор Матвеев подробнее остановился на сорафенибе (за-





«Современные возможности лекарственного лечения рака почки»

регистрирован в России в 2007 г.), к мишеням которого помимо некоторых тирозинкиназ относятся и серин-треониновая Raf-киназа. Таким образом, сорафениб не только является ингибитором ангиогенеза, но также подавляет пролиферацию опухолевых клеток. В.Б. Матвеев предоставил вниманию слушателей достаточное количество сравнительных исследований эффективности применения различных схем лечения распространенного рака почки, результаты которых позволяют сделать вывод, что сорафениб достоверно увеличивает выживаемость без прогрессирования заболевания.

О роли сунитиниба в лечении распространенного рака почки собравшимся рассказала к.м.н. Г.Ю. ХАРКЕВИЧ (отделение биотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина). Сунитиниб, зарегистрированный в 2006 г., на сегодняшний день завоевал достаточно прочные позиции в лечении метастатического рака почки и является одним из наиболее активно используемых лекарственных средств. Произошло это благодаря широкому спектру действия препарата. Клинические исследования показали, что его эффективность проявляется независимо от прогностических групп и гистологического типа опухолей. О возможностях использования бевацизумаба в лечении рака почки рассказал профессор Б.Я. АЛЕКСЕЕВ (отделение онкоурологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена), темсиролимуса – к.м.н. А.М. ПОПОВ (отделение онкоурологии Медицинского радиологического научного центра РАМН, г. Обнинск), эверолимуса – к.м.н. М.И. ВОЛКОВА (отделение онкоурологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина).

Значительный интерес у слушателей вызвал и доклад профессора клиники урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова А.З. ВИНАРОВА о роли пазопаниба в лечении распространенного рака

почки. Это сравнительно новый препарат – в США он был одобрен в конце 2009 г., в России зарегистрирован в начале 2010 г. Пазопаниб – ингибитор ангиогенеза – разрабатывался для лечения поздних стадий рака. Сегодня он рассматривается как достаточно эффективный таргетный препарат с благоприятным профилем переносимости. По последним исследованиям, его применение значительно замедляет развитие заболевания. Наиболее положительный эффект препарата наблюдается в группе ранее не лечившихся пациентов.

Вниманию участников заседания был представлен алгоритм по таргетной терапии больных с распространенным раком почки. Он, по мнению авторов, не окончательный, так как еще ведутся и будут вестись клинические исследования, но тем не менее может оказать существенную помощь врачу в выборе необходимого препарата. При нелеченом мелкоклеточном раке в группах хорошего и промежуточного прогнозов рекомендуется назначать сунитиниб, интерфероны, пазопаниб. В случае цитокинорефрактерного рака почки – сорафениб, пазопаниб и, как альтернатива, сунитиниб. При раке почки, резистентном к антиангиогенному лечению, препаратом выбора будет эверолимус и, как альтернатива, темсиролимус. При несветлоклеточном раке почки и некоторых других – сорафениб или сунитиниб. Более подробную информацию о таргетных препаратах участники конференции могли получить и непосредственно от их производителей, которые принимали участие в выставке в рамках прошедшего заседания. Итог заседанию подвел председатель МРО РООУ профессор Л.В. ШАПЛЫГИН, который еще раз подчеркнул, что за последние несколько лет и в мире, и в России произошли кардинальные изменения в стандартах лечения рака почки. Это всецело связано с созданием и регистрацией новых таргетных препара-

тов. Кроме того, правильно комбинированная таргетная терапия (а многие препараты этого класса хорошо сочетаются между собой) значительно эффективнее моно-



терапии. Этот вывод профессор Шаплыгин обосновал докладами, прозвучавшими на заседании, и данными многочисленных исследований, которые уже выполнены или еще проводятся, по таргетной терапии рака почки.

Отметим, что одна из главных задач деятельности Российского общества онкоурологов – содействовать объединению усилий онкологов, урологов, онкоурологов, химиотерапевтов, радиологов, патоморфологов и специалистов смежных отраслей в области диагностики, лечения и профилактики онкоурологических заболеваний среди населения России. В том числе привлекать общественность, научные и практические медицинские кадры к решению комплексных вопросов диагностики, лечения и профилактики онкоурологических заболеваний. Во многом достижению поставленных целей способствует регулярное проведение таких заседаний.

Подготовила Н. Токарева

Профессор
В.Б. Матвеев



III Всероссийская урологическая видеоконференция



Новый формат общения урологов

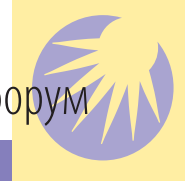
В конце февраля 2011 г. при поддержке Российского общества урологов, кафедры урологии РГМУ им. Н.И. Пирогова, Главного медицинского управления УД Президента РФ состоялась III Всероссийская урологическая видеоконференция «Оперативное лечение заболеваний органов мочеполовой системы». С докладами в форме видеопрезентаций об использовании таких методов и технологий, как уретропластика, лапароскопические операции и эндоскопическое лечение, выступили авторитетные российские и зарубежные специалисты.

Современный формат изложения материала в форме видеопрезентаций уже успел зарекомендовать себя в оперативной урологии и смежных с ней областях хирургии. Фильмы-доклады, сопровождаемые комментариями лектора, позволяют участникам конференции увидеть операцию в режиме реального времени, ознакомиться с новыми оперативными методиками, разобрать интересующие фрагменты,

обсудить спорные и сложные профессиональные вопросы. При этом можно повторить любой момент фильма и задать вопрос непосредственно выполнявшему операцию коллеге, таким образом, создается дополнительная возможность совершенствования теоретических и практических навыков. Кроме этого все участники конференции могли поработать с видеобиблиотекой, в которой были собраны материалы по разнообразным про-

блемам диагностики и лечения заболеваний малого таза, предоставленные ведущими отечественными и зарубежными клиниками.

На открытии участников конференции приветствовали академик РАМН Н.А. ЛОПАТКИН, член-корреспондент РАМН О.Б. ЛОРАН, профессор С.П. ДАРЕНКОВ, профессор Д.Ю. ПУШКАРЬ. Первым состоялось пленарное заседание «Оперативная андрология», большинство докладов которого было



«Оперативное лечение заболеваний органов мочеполовой системы»

посвящено уретропластике – хирургической пластической операции по восстановлению проходимости мочеиспускательного канала и уродинамики. Уретропластика применяется при стриктурах уретры, аномалиях ее развития (гипо- и эписпадии), а также при свищах и восстановлении полового члена. Существует большое количество методов уретропластики, выбор хирургического вмешательства существенно индивидуален и зависит от характера патологии, ее локализации и квалификации хирурга. Урологам были продемонстрированы анастомотическая буккальная уретропластика, пластика бульбозного отдела уретры буккальным лоскутом по типу Dorsalonlay и мембранозного отдела уретры конец в конец (бульбопростатический анастомоз). Были приведены примеры уретропластики с использованием слизистой ротовой полости.

В последние два десятилетия в оперативном лечении урологических больных широкое применение получили лапароскопические операции, которые все больше отесняют многие хирургические вмешательства, выполняемые открытым путем. Неудивительно, что доклады об успешных малоинвазивных методах привлекли особое внимание слушателей. Так, были показаны лапароскопическая коррекция стрессового недержания и опущения гениталий, правосторонняя лапароскопическая донорская нефрэктомия, нервосберегающая простатэктомия, лапароскопическая резекция почки, лапароскопическая и ретроперитонеоскопическая пластика лоханочно-мочеточникового сегмента.

Появление современных рентгено-телевизионных устройств, портативных ультразвуковых сканеров, специального манипуляционного и эндоскопического инструментария сделало возможным развитие эндоскопических операций. Наиболее часто в урологии выполняются чрескожная пункционная нефростомия, удаление объемных образований (жидкостных и плотных), литотрипсия, литоэкстрак-

ция, различные пункции, аспирации, дренирование, биопсии и др. Так, ретроградную контактную электроимпульсную уретеролитотрипсию и каликолитотрипсию, эндохирургическую коррекцию ятрогенных повреждений мочеточника, эндоскопическое лечение опухолей верхних мочевых путей обсуждали на пленарном заседании «Эндоурология».

Особое внимание было уделено одной из самых актуальных отраслей медицины – восстановительной хирургии мочеполовых органов, или реконструктивной урологии. Современная жизнь сталкивает человека со многими опасностями. Это бытовой, производственный и транспортный травматизм, огнестрельные и другие ранения, тяжелые осложнения агрессивных методов лечения различных заболеваний и т.п. Данные неблагоприятные воздействия приводят в том числе к нарушению структуры и функции органов мочеполовой системы. Восстановить нарушенные функции и существенно улучшить качество жизни пациента помогает реконструктивная урология. Участникам конференции были показаны гетеротопическая энтероцистопластика, инвертирующая ортотопическая кишечная пластика мочевого пузыря, репозиционная артериопексия с резекцией вены и биопсией, пластика обширного дефекта верхней трети мочеточника свободным буккальным лоскутом, робот-ассистированная радикальная простатэктомия, первый опыт роботической пиелопластики (антевазальный пиело-пиелоанастомоз) и другие операции.

Междисциплинарные вопросы обсуждались на секции «Актуальные вопросы нейроурологии». Эта наука требует от врача и урологических, и неврологических знаний, так как изучает диагностику, лечение и профилактику заболеваний мочевыводящих путей и мужских половых органов, обусловленных нервной дисрегуляцией или связанных с патологией нервной системы. На заседании рассматри-

вались медикаментозное лечение нарушений акта мочеиспускания у неврологических больных, опыт применения электростимуляции и метода БОС при нейрогенной дисфункции нижних мочевых путей у пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой, результаты применения ботулинического токсина типа А у больных с нейрогенной дисфункцией нижних мочевыводящих путей, тростриум хлорида у больных с нейрогенной детрузорной гиперактивностью. В рамках секции «Медикаментозное лечение гиперплазии предстательной железы» прошла Школа практикующего врача, на которой д.м.н., профессор, главный уролог Ростовского городского управления здравоохранения М.И. КОГАН провел «Профессорский разбор клинических случаев».

Надо отметить высокую активность слушателей, которые задавали вопросы, уточняли технические детали операции, делились своим опытом. Некоторые доклады вызвали бурную дискуссию. В конференции участвовали много молодых и амбициозных хирургов, которые порой критиковали те или иные методы профессоров, предлагали свои решения. Старшие коллеги отстаивали свои позиции: «Необходимо владеть всеми видами хирургии. Хорошо зарекомендовавшие себя методики должны применяться, несмотря на моду и пристрастия». Для участников конференции была организована специализированная выставка, на которой были представлены последние достижения в области инновационных лекарственных средств, расходных материалов, диагностического и лабораторного оборудования, изделий медицинского назначения и медицинской техники. Конференция в очередной раз предоставила возможность специалистам-урологам, онкоурологам, андрологам, хирургам из различных регионов России и стран зарубежья поделиться достижениями и обменяться своим уникальным опытом.

Подготовила Н. Токарева

урология



Внимание здоровью мужчин

Специалистов, занимающихся проблемами урологии, андрологии, сексологии, репродукции человека и планирования семьи, собрал в феврале 2011 г. IX Российский научно-образовательный форум «Мужское здоровье и долголетие». В форуме также приняли участие руководители органов управления здравоохранения, медицинских центров, клиник, научных кафедр из Москвы и регионов России. Улучшение здоровья и увеличение продолжительности жизни мужчин в нашей стране являются важнейшими социальными задачами, поэтому на обсуждение были вынесены важнейшие проблемы мужского здоровья и долголетия, их экологические, социальные, демографические, сексологические и психологические аспекты.

Мужчины в нашей стране часто не доживают до пенсии: их смертность в трудоспособном возрасте почти в четыре раза выше, чем у женщин. Также гораздо выше уровень психосоматических заболеваний, депрессивных расстройств и суицидов. Это связано с тем, что именно мужская половина населения в большей степени подвержена воздействию внешних факторов. Кроме того, ситуация усугубляется тем, что государство и общество уделяют недостаточно внимания проблеме охраны здоровья мужчин. Если в интересах женщин, в частности, беременных и матерей, создана стройная система законодательных актов, то в отношении мужчин образовались законодательные пробелы, которые срочно необходимо восполнить. Нужно регулярно проводить комплексное исследование состояния здоровья мужчин в разных регионах страны, различных профессий и социальных групп, на законодательном уровне защищать отцовство и репродуктивное здоровье мужчин.

Затяжной характер отставания России от большинства развитых, а теперь все чаще и от развивающихся стран, нарастание этого отставания заставляют задуматься о несостоятельности всей рос-

сийской модели охраны здоровья. Об этом в своем докладе говорил д.м.н., профессор А.С. АКОПЯН. Россия входит в наиболее острый и опасный этап демографического кризиса, развивающегося уже более полувека – с середины 1960-х, вначале в латентной, а с 1992 г. – в явной форме. С 2004 г. началось сокращение числа женщин репродуктивного возраста, с 2007 г., впервые за длительный период, – численности населения трудоспособного возраста. В последние годы в демографическом развитии страны обозначились некоторые позитивные сдвиги, которые, по всей видимости, связаны с активизацией с начала 2007 г. мер государственной социально-демографической политики. Речь идет прежде всего о фиксируемом статистикой росте рождаемости и снижении смертности. Однако во многом это объясняется тем, что в начале первого десятилетия XXI в. одновременно произошло два демографически выгодных структурных сдвига: рост числа потенциальных матерей, замедление роста числа пожилых людей. А.А. Акопян также коснулся продолжительности жизни мужчин, которая в настоящее время находится на крайне низком уровне. Этот показатель за последние десятилетия ни разу не достиг уровня 1964 г., когда он единственный

раз за всю историю России превысил 65 лет. Согласно эволюционной теории пола В. Геодакяна, «у млекопитающих, в том числе у человека, мужская сверхсмертность – временное снятие ресурсных ограничений и обновление генофонда без потери обретенного многообразия за счет сохранения женской (основной) части популяции».

Факторы, влияющие на продолжительность жизни мужчины, рассмотрел в своем докладе «Стресс и мужское здоровье» д.м.н., профессор Башкирского государственного медицинского университета Ш.Н. ГАЛИМОВ. Психологическое и психическое состояния населения России можно охарактеризовать как тяжелый хронический стресс. В наибольшей степени этот стресс ударяет по мужскому населению, поскольку именно на мужчин ложится вся тяжесть ответственности за обеспечение семьи. Специфика социально-психологической ситуации в России такова, что значительная часть мужчин трудоспособного возраста не испытывают хотя бы минимальной уверенности в завтрашнем дне. С 1991 по 1994 гг. мужская смертность в России увеличилась на 42% на фоне трехкратного роста безработицы. Кроме того, на организм оказывает влияние состояние окружающей среды, так как



«Мужское здоровье и долголетие»

человек подвергается воздействию сложного «коктейля» химических загрязнителей. Например, при изготовлении пластмасс (зубные пломбы, консервные банки, мобильные телефоны) используется отвердитель бисфенол А, который вызывает рак простаты и груди, нарушение половой ориентации, бесплодие, ишемическую болезнь сердца. Федеральный центр по контролю и профилактике заболеваний США сообщает, что 93% общей популяции имеют повышенный уровень бисфенола А в моче. Фталаты – фиксаторы запахов и пластификаторы, содержащиеся в косметике, дезодорантах, шампунях, гелях и пр., могут стать причиной импотенции и патологии спермы. По последним данным, на один сперматозоид приходится 1000 молекул диоксинов и до 1 млн атомов тяжелых металлов. Естественно, что все эти факторы отрицательно сказываются на здоровье мужчины и его репродуктивной функции.

Не меньший вред здоровью и самочувствию причиняет себе сам человек. На сессии «Актуальные вопросы мужского здоровья» обсуждали негативное влияние вредных привычек (жирная пища, фаст-фуд, алкоголь, никотин, гиподинамия) на здоровье современного мужчины. Например, употребление пива вызывает резкое уменьшение тестостерона, никотин нарушает кровоснабжение, если у мужчины наблюдается гипертония, то курение способно повысить риск развития импотенции в 27 раз. На потенцию влияет значительное число распространенных хронических заболеваний. Так, атеросклероз поражает сосуды головного мозга, сердца и артерии, некоторые из них связаны с половыми органами. И при этом мужчины в три раза реже обращаются за медицинской помощью, чем женщины.

Демографические показатели в стране во многом определяются заметным снижением фертильности и ухудшением показателей сперматогенеза у мужчин детород-

ного возраста. Следствием этого становится увеличение удельного веса мужского фактора в структуре причин бесплодия. Научные данные подтверждают, что репродуктивный потенциал мужчины сегодня значительно ниже, чем был в начале и даже в середине прошлого века. Это очень опасно, потому что если говорить об эволюции, о прогрессе, то именно мужчина обеспечивает прогресс развития вида. Многие выступавшие на форуме специалисты предостерегали, что если проблемы репродуктивного здоровья будут игнорироваться, то к 2050 г. численность населения страны может уменьшиться на 40%. Уже сейчас ученые фиксируют рост числа бесплодных браков, которые достигают 30–40% от их общего количества. Именно поэтому большой интерес у специалистов вызвала работа сессии «Морфология репродуктивной системы мужчин». О разработке схемы комплексного обследования для проведения дифференциальной диагностики мужского бесплодия, необходимой для выбора адекватных методов терапии, рассказала д.б.н. Е.Е. БРАГИНА (НИИ физико-химической биологии

им. А.Н. Белозерского МГУ им. М.В. Ломоносова). Электронно-микроскопическое исследование половых клеток эякулята позволяет провести качественную и количественную оценку состояния клеточных органелл сперматозоида, оценить структурную целостность и, следовательно, функциональную адекватность субклеточных структур, ответственных за осуществление клеточного движения, пенетрирующей и оплодотворяющей способности сперматозоидов, и предположить этиопатогенетические факторы патоспермии. «Метод ультраструктурной диагностики патоспермии помогает выявить связь между нормальными показателями спермограммы и длительным идиопатическим бесплодием. Только электронно-микроскопический анализ информативен у пациентов с астенозооспермией при «нормальных» результатах рутинных методов обследования (особенно при патологии аксономы или митохондрий)», – считает Е.Е. Брагина. В работе этой сессии активное участие приняли специалисты из Рязани (Рязанской областной клинической больницы, Бюро судебно-медицинской экспертизы,





IX Российский научно-образовательный форум

урология

Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова), представившие доклады «Гистологические особенности кавернозных артерий и ткани полового члена мужчин в различные возрастные периоды» и «Структурные изменения мужских половых желез при дезоморфической наркомании».

В рамках форума прошел научно-образовательный семинар «Мужской фактор бесплодия в программах вспомогательных репродуктивных технологий». Об исторических, организационных, клинических и правовых аспектах ЭКО рассказала к.м.н., заведующая отделом вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) Эндокринологического научного центра Минздравсоцразвития РФ И.И. ВИТЯЗЕВА. По ее мнению, в учреждениях эндокринологического профиля есть уникальная лабораторно-диагностическая база с современным оборудованием: гормональная, биохимическая, генетико-иммунологическая лаборатории, мультиспиральная компьютерная и магнитно-резонансная томография и т.д. Здесь можно привлечь к работе различных специалистов: гинекологов-репродуктологов, эндокринологов, андрологов, генетиков, эпидемиологов, психотерапевтов и др. Также И.И. Витязева подробно остановилась на проблемах, с которыми сталкиваются врачи отдела ВРТ: позднее обращение, возраст, длительность бесплодия; отсутствие комплексного подхода к обследованию супружеских пар; недооценка мужского фактора; необоснованные инвазивные методы лечения женщины. О стратегии и тактике обследования и лечения мужчин с бесплодием в программах ВРТ рассказал к.м.н. С.В. БОГОЛЮБОВ, который подчеркнул, что мужской фактор (морфология сперматозоидов) определяет выбор программы ВРТ. Именно проведение комплексного обследования мужчины зачастую позволяет выявить те факторы, которые потенциально и реально

приводят к неудачам: «Улучшение морфологии сперматозоидов при подготовке к ВРТ является резервом в повышении результатов лечения. Обязательным является дообследование мужчины при неудачных попытках ЭКО, в случае выкидыша у партнерши в анамнезе». Тему мужского бесплодия продолжили сотрудники отдела ВРТ ФГУ ЭНЦ, выступив с докладами об эмбриологических аспектах методов ВРТ, гиперпролактинемии у мужчин с бесплодием, криоконсервации спермы и о том, что есть норма для спермограммы.

Проблемам лечения таких заболеваний, как Penis cetus, хронический бактериальный простатит, врожденные аномалии полового развития у мальчиков и др., было уделено особое внимание на сессии «Урология, андрология, реконструктивная хирургия», которая была ориентирована в первую очередь на практикующих врачей – урологов и андрологов. Собравшиеся также обсудили эффективность микрохирургической и лапароскопической варикоцелэктомии при мужском бесплодии, результаты радикальной простатэктомии и брахитерапии. Участники сессии «Фармакотерапия в андрологии» отметили необходимость применения растительных препаратов при различных мужских заболеваниях, особенно

на ранних этапах лечения. Этому способствовали доклады о фитотерапии в коррекции межгендерных сексуальных расстройств, опыт применения фитопрепаратов в лечении заболеваний органов малого таза и др. Со многими лекарственными средствами, в том числе гомеопатическими и фитотерапевтическими, можно было ознакомиться на выставке, проводившейся в рамках форума. Там же вниманию участников были представлены медтехника и инструменты, диагностические приборы и оборудование, средства от курения, выпадения волос, ожирения, средства для лечения алкогольной, наркотической зависимости, лечебная косметика для мужчин и многое другое.

Форум проводится в девятый раз, и уже можно сказать, что отдельные предложения, рекомендации, прозвучавшие здесь в прошлые годы, в той или иной степени были учтены при формировании социальной, демографической политики государства. Некоторые методики и научные исследования, впервые представленные на форуме, уже вошли в медицинскую практику, стали служить главной цели – улучшению качества жизни российских мужчин, увеличению продолжительности их жизни.

Подготовили
А. Зименкова, Н. Токарева



Национальный
конгресс

ПЛАСТИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ

Москва, МВЦ «Крокус Экспо»

8-10 июня 2011 года

Организаторы

- Министерство здравоохранения и социального развития РФ
- Российская академия медицинских наук
- Российское общество пластических, реконструктивных и эстетических хирургов

Основные темы научной программы:

- Организационно-правовые вопросы в области пластической хирургии (образование, стандарты лечения, регулирование предоставления специализированной медицинской помощи населению)
- Отдельные аспекты анестезиологии и реаниматологии в пластической хирургии
- Пластическая хирургия в гинекологии
- Дерматокосметология, методы лечения и реабилитации
- Пластическая хирургия в оториноларингологии
- Пластическая хирургия в офтальмохирургии
- Пластическая хирургия в травматологии и ортопедии
- Пластическая хирургия в эстетике
- Пластическая хирургия в неврологии
- Пластическая хирургия в комбустиологии
- Пластическая хирургия в онкологии
- Пластическая хирургия в педиатрии
- Пластическая хирургия в черепно-челюстно-лицевой хирургии
- Пластическая хирургия в урологии

Секретариат Конгресса

117420, Москва, а/я 1

телефон (495) 722-64-20

электронная почта mail@plastsur.ru

сайт www.plastsur.ru

Оргкомитет выставки

Москва, ул. Профсоюзная, д. 57

телефон (495) 722-64-20

факс (495) 786-25-57

электронная почта mail@plastsur.ru



Литература

А.И. НЕЙМАРК, Б.А. НЕЙМАРК, Н.А. НОЗДРАЧЕВ

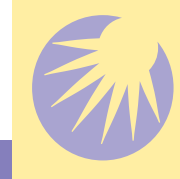
Клиническое значение препарата Сонизин в лечении больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы

1. Emberton M., Andriole G.L., De La Rosette J. et al. BPH. A progressive disease of the ageing male // *Urology*. 2003. Vol. 61. P. 267–273.
2. Lukacs B., Grange J.C., McCarthy C. et al. Clinical uroselectivity a 3-year follow-up in general practice. BPH Group in General practice // *Eur. Urol.* 1998. Vol. 33 (Suppl. 2). P. 28–33.
3. Hudson P.B., Boake R., Trachtenberg O. et al. Efficacy of finasteride is maintained in patients with benign prostatic hyperplasia treated for 5 years. The North American Finasteride Study Group // *Urology*. 1999. Vol. 53 (4). P. 690–695.
4. Рациональная фармакотерапия в урологии / Под ред. Н.А. Лопаткина. М., 2006. 152 с.
5. Ткачук В.Н., Аль-Шукри С.Х., Лукьянов А.Э. Медикаментозное лечение больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. СПб., 2000. 104 с.
6. Souverein P., Erken I., De La Rosette I. et al. Drug treatment of BPH and hospital admission for BPH – relateol surgery // *Eur. Urol.* 2003. Vol. 43. P. 528–534.
7. Сивков А.В. и соавт. Новый альфа-1a/d-адреноблокатор для лечения пациентов с аденомой предстательной железы // *Consultium Medicum*. 2006. Т. 8. № 4.
8. Мамаев И.Э., Шумило Д.В. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы: клиника, диагностика, лечение // *Русский медицинский журнал*. 2007. Т. 15. № 12.

И.А. АБОЯН, В.Э. АБОЯН, Л.З. ХАНАМИРОВА, С.И. ЛЕМЕШКО, О.В. ЗИНЬКОВСКАЯ, В.А. СКНАР

Влияние препарата Индигал на клинические и морфологические показатели у пациентов с доброкачественной гиперплазией простаты и простатической интраэпителиальной неоплазией

1. Ahmad N., Feyes D.K., Nieminen A.L., Agarwal R., Mukhtar H. Green tea constituent epigallocatechin-3-gallate and induction of apoptosis and cell cycle arrest in human carcinoma cells // *J. Natl. Cancer Inst.* 1997. Vol. 89. P. 1881–1886.
2. Berman D.M., Yang J., Epstein J.L. Foamy gland high-grade intraepithelial neoplasia // *Am. J. Surg. Pathol.* 2000. Vol. 24. P. 140–144.
3. Bradlow H.L., Sepkovic D.W., Telang N.T., Osborne M.P. Multifunctional aspects of the action of indole-3-carbinol as an antitumor agent // *Ann. NY: Acad. Sci.* 1999. Vol. 889. P. 204–213.
4. Chang X., Tou J.C., Hong C., Kim H.-A., Riby J.E., Firestone G.L., Bjeldanes L.F. 3,3'-Diindolylmethane inhibits angiogenesis and the growth of transplantable human breast carcinoma in athymic mice // *Carcinogenesis*. 2005. Vol. 26 (4). P. 771–778.
5. Chinni S.R., Li Y., Upadhyay S. et al. Indole-3-carbinol (I3C) induced cell growth inhibition, G1 cell cycle arrest and apoptosis in prostate cancer cells // *Oncogene*. 2001. Vol. 20. P. 2927–2936.
6. Chinni S.R., Sarkar F.H. Akt inactivation is a key event in indole-3-carbinol-induced apoptosis in PC-3 cells // *Clin. Cancer Res.* Vol. 8. 2002. P. 1228–1236.
7. Fujimoto N., Sueoka N., Sueoka E. et al. Lung cancer prevention with (-)-epigallocatechin gallate using monitoring by heterogeneous nuclear ribonucleoprotein B1 // *Int. J. Oncol.* 2002. Vol. 20. P. 1233–1239.
8. Gupta S., Hussain T., Mukhtar H. Molecular pathway for (-)-epigallocatechin-3-gallate-induced cell cycle arrest and apoptosis of human prostate carcinoma cells // *Arch. Biochem. Biophys.* 2003. Vol. 410 (1). P. 177–185.
9. Hong J., Smith T.J., Ho C.T., August D.A., Yang C.S. Effects of purified green and black tea polyphenols on cyclooxygenase- and lipoxygenase-dependent metabolism of arachidonic acid in human colon mucosa and colon tumor tissues // *Biochem. Pharmacol.* 2001. Vol. 62 (9). P. 1175–1183.
10. Hsu J.C., Zhang J., Dev A., Wing A., Bjeldanes L.F., Firestone G.L. Indole-3-carbinol inhibition of androgen receptor expression and downregulation of androgen responsiveness in human prostate cancer cells // *Carcinogenesis*. 2005. Vol. 26. P. 1896–1904.
11. Jin L., Qi M., Chen D.Z. et al. Indole-3-carbinol prevents cervical cancer in human papilloma virus type 16 (HPV16) transgenic mice // *Cancer Res.* 1999. Vol. 59. P. 3991–3997.
12. Jung Y.D., Kim M.S., Shin B.A. et al. EGCG, a major component of green tea, inhibits tumour growth by inhibiting VEGF induction in human colon carcinoma cells // *Br. J. Cancer*. 2001. Vol. 84. P. 844–850.
13. Kazi A., Smith D.M., Zhong Q., Dou Q.P. Inhibition of Bcl-XL phosphorylation by tea polyphenols or epigallocatechin-3-gallate is associated with prostate cancer cell apoptosis // *Mol. Pharmacol.* 2002. Vol. 62. P. 765–771.
14. Kondo T., Ohta T., Igura K., Hara Y., Kaji K. Tea catechins inhibit angiogenesis in vitro, measured by human endothelial cell growth, migration and tube formation, through inhibition of VEGF receptor binding // *Cancer Letters*. 2002. Vol. 180 (2). P. 139–144.
15. Kundu J.K., Na H.K., Chun K.S., Kim Y.K., Lee S.J., Lee S.S., Lee O.S., Sim Y.C., Surh Y.J. Inhibition of phorbol ester-induced COX-2 expression by epigallocatechin gallate in mouse skin and cultured human mammary epithelial cells // *J. Nutr.* 2003. Vol. 133 (11). Supl. 1. P. 3805S–3810S.
16. Lamy S., Gingras D., Beliveau R. Green tea catechins inhibit vascular endothelial growth factor receptor phosphorylation // *Cancer Res.* 2002. Vol. 62. P. 381–385.
17. Le H.T., Schaldach C.M., Bjeldanes L.F. Plant-derived 3,3'-diindolylmethane is a strong androgen antagonist in human prostate cancer cells // *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 278. P. 21136–21145.
18. Lee Y.K., Bone N.D., Strega A.K., Shanafelt T.D., Jelinek D.F., Kay N.E. VEGF receptor phosphorylation status and apoptosis is modulated by a green tea component, epigallocatechin-3-gallate (EGCG), in B-cell chronic lymphocytic leukemia // *Blood*. 2004. Vol. 104. P. 788–794.
19. Masuda M., Suzuki M., Lim J.T.E., Weinstein I.B. Epigallocatechin-3-gallate inhibits activation of HER-2/neu and downstream signaling pathways in human head and neck and breast carcinoma cells // *Clin. Cancer Res.* 2003. Vol. 9. P. 3486–3491.



Литература

20. Nachshon-Kedmi M., Yannai S., Haj A., Fares F.A. Indole-3-carbinol and 3,3'-diindolylmethane induce apoptosis in human prostate cancer cells // Food Chem. Toxicol. Vol. 41. 2003. P. 745–752.
21. Reyes A.O., Swanson P.E., Carbone J.M., Humphrey P.A. Unusual histologic types of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia // Am. J. Surg. Pathol. 1997. Vol. 21. P. 1215–22.
22. Ries L.A.G., Eisner M.P., Kosary C.L., Hankey B.F., Miller B.A., Clegg L. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2001. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2004.
23. Sah J.F., Balasubramanian S., Eckert R.L., Rorke E.A. Epigallocatechin-3-gallate inhibits epidermal growth factor receptor signaling pathway // J. Biol. Chem. 2004. Vol. 279. P. 12755–12762.
24. Sarkar F.H., Li Y. Indole-3-carbinol and prostate cancer // J. Nutr. 2004. Vol. 134. P. 3493S–3498S.
25. Sartippour M.R., Shao Z.M., Heber D. et al. Green tea inhibits vascular endothelial growth factor (VEGF) induction in human breast cancer cells // J. Nutr. 2002. Vol. 132. P. 2307–2311.
26. Thompson I.M., Goodman P.J., Tangen C.M., Lucia M.S., Miller G.J., Ford L.C. et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 349. P. 211–220.
27. Zhang J., Hsu B.A.J., Kinseth B.A.M., Bjeldanes L.F., Firestone G.L. Indole-3-carbinol induces a G1 cell cycle arrest and inhibits prostate-specific antigen production in human LNCaP prostate carcinoma cells // Cancer. 2003. Vol. 98. P. 2511–2520.

Н.К. ДЗЕРАНОВ, Д.А. БЕШЛИЕВ, Е.В. ЧЕРЕПАНОВА

Цитратная метафилактика в лечении уратного нефролитиаза

1. Аляев Ю.Г., Руденко В.И., Рапопорт Л.М., Винаров А.З., Мартюшев А.В. Blemaren-N (Esparma) for citrate therapy preliminary to ESWL // 1st International Consultation on Stone Disease. Paris, 3–4 July 2001. Book of abstracts. № 63. P. 63.
2. Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М., Руденко В.И. Цитратная терапия с целью подготовки к дистанционной литотрипсии // Урология. 2002. № 4. С. 20–23.
3. Аляев Ю.Г., Кузьмичева Г.М., Рапопорт Л.М., Руденко В.И. Современные аспекты цитратной терапии у больных мочекаменной болезнью // Врачебное сословие. 2004. № 4. С. 20–24.
4. Байбарин К.А. Оперативные методы лечения нефролитиаза у геронтологических больных: дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.
5. Бешлиев Д.А. Опасности, ошибки, осложнения дистанционной литотрипсии. Их лечение и профилактика: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003.
6. Бугаева Н.В., Балкаров И.М. Артериальная гипертензия и нарушения пуринового обмена // Терапевт. арх. 1996. № 1. С. 36–39.
7. Дзеранов Н.К., Гришкова Н.В., Бойко Т.Ф., Голованов С.А. Условия проведения дистанционной литотрипсии при различном физико-химическом составе мочевых конкрементов // Урология и нефрология. 1994. № 6. С. 10–13.
8. Дзеранов Н.К., Лопаткин Н.А. Мочекаменная болезнь. Клинические рекомендации. М.: Оверлей, 2007.
9. Джавад-Заде С.М. Современный взгляд на патогенез, течение и лечение мочекаменной болезни // Урология и нефрология. 1999. № 5. С. 10–15.
10. Дутов В.В. Современные аспекты лечения некоторых форм мочекаменной болезни: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2000.
11. Каприн А.Д., Иваненко К.В., Иванов С.А. Лечение больных уратным нефролитиазом с нарушениями пуринового обмена. М., 2003.
12. Константинова О.В., Яненко Э.К., Дзеранов Н.К. Метаболические различия нерецидивного и рецидивного уролитиаза // Урология и нефрология. 1999. № 5. С. 32–35.
13. Мартов А.Г. Рентген-эндоскопия и дистанционная ударно-волновая литотрипсия в комбинированном лечении нефроуретеролитиаза. Методические рекомендации. М., 1994. С. 11–14.
14. Нефрология: руководство для врачей / Под ред. И.Е. Тареевой. М., 1995. Т. 2.
15. Пытель Ю.А., Золотарев И.И. Неотложная урология. М.: Медицина, 1985.
16. Пытель Ю.А., Золотарев И.И. К вопросу применения консервативной терапии у больных уратным нефролитиазом // 4-я Литовская конф. урологов. Каунас, 1987. С. 66–68.
17. Пытель Ю.А., Золотарев И.И. Уратный нефролитиаз. М., 1995.
18. Пытель Ю.А., Чакалева И.И., Шемякин Ф.М. О некоторых биохимических изменениях в организме при цитратной терапии больных уратным нефролитиазом // Урология и нефрология. 1972. № 6. С. 28–33.
19. Рапопорт Л.М. Профилактика и лечение осложнений контактной ударно-волновой литотрипсии: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. СПб., 1998.
20. Руденко В.И. Мочекаменная болезнь. Актуальные вопросы диагностики и выбора метода лечения: дис. ... д-ра мед. наук. 2004.
21. Сергиенко Н.Ф., Шаплыгин Л.В., Кучиц С.Ф. Цитратная терапия в лечении уратного нефролитиаза // Урология и нефрология. 1999. № 2. С. 34–36.
22. Тиктинский О.Л. Уролитиаз. Л.: Медицина, 1980. 192 с.
23. Ткачук В.Н., Аль-Шукри С.Х., Дубинский В.Я. Мочекаменная болезнь // Новые Санкт-Петербургские врачеб. ведомости. 2000. № 4. С. 24–28.
24. Buck A.C. The epidemiology, formation, composition and medical management idiopathic stone disease // Curr. Opin. Urol. 1993. Vol. 62. № 4. P. 201–204.
25. Grases F., Ramis M., Villacampa A.I., Costa-Bauza A. Uric acid urolithiasis and crystallization inhibitors // Urol-Int. 1999. Vol. 62. № 4. P. 201–204.



Литература

Н.И. КАЗЕКО, С.В. ХИЛЬКЕВИЧ

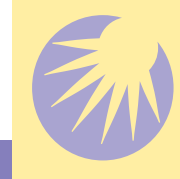
Применение препарата Полиоксидоний в комплексной терапии хронического пиелонефрита на фоне мочекаменной болезни

1. Ухаль М.И. Роль иммунологической реакции и неспецифических факторов организма в патогенезе пиелонефрита // Урология и нефрология. 1982. № 3. С. 65–69.
2. Архипенко Ю.В., Коган В.Е., Козлов Ю.П. Модификация ферментной системы транспорта Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме при перекисном окислении липидов. Молекулярные механизмы изменения активности Ca^{2+} -АТФазы // Биохимия. 1983. Т. 48. № 3. С. 433–441.
3. Петров Р.В. Вклад иммунологии в развитие медико-биологических дисциплин // Иммунология. 1999. № 1. С. 4–9.
4. Лусс Л.В. Полиоксидоний в общеклинической практике // Аллергия, астма и клиническая иммунология. 2000. № 1. С. 33–41.
5. Некрасов А.В., Пучкова Н.Г., Иванова А.С. и др. Производные поли-1,4-этиленпиперазина, обладающие иммуномодулирующей, противовирусной, антибактериальной активностями. Пат. РФ № 2073031. 1997.
6. Некрасов А.В., Пучкова Н.Г., Иванова А.С. Химические аспекты создания полиоксидония // Иммунология. 2000. № 5. С. 19–22.
7. Калугина Г.В., Клушанцева М.С., Аникеева Л.Ф. Некоторые параметры иммунитета при хроническом пиелонефрите у взрослых // Урология и нефрология. 1985. № 2. С. 6–9.
8. Земсков А.М., Трутнев Б.Д., Буравлева И.В. Коррекция иммуносупрессивного действия антигистаминных препаратов нуклеином натрия // Тез. докл. к X науч. конф. Челябинск, 1990. С. 183.
9. Кобелев А.А., Эберт Д.Я. Применение гамма-глобулина при хроническом пиелонефрите // Сов. медицина. 1980. № 1. С. 75–78.
10. Stein G., Stelzner A. Measurements of nonspecific humoral immuneparameters in patients with chronic pyelonephritis // Clin. Nephrol. 1981. Vol. 15. № 4. P. 185–193.
11. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Некрасов А.В. и др. Полиоксидоний – препарат нового поколения иммуномодуляторов с известной структурой и механизмом действия // Иммунология. 2000. № 5. С. 24–27.
12. Некрасов А.В. Механизм катионной полимеризации азотсодержащих циклов: Автореф. ... дис. канд. хим. наук. М., 1971. 28 с.
13. Крылов В.И., Петрушина А.Д., Жмуров В.А. и др. Характеристика прооксидантных процессов при хроническом пиелонефрите у детей // Урология и нефрология. 1986. № 1. С. 22–24.
14. Казеко Н.И. Клиническое значение исследования экскреции с мочой липидов и продуктов их метаболизма у больных метаболическими нефропатиями и вторичным пиелонефритом: Дисс. ... канд. мед. наук. Тюмень, 1990. 137 с.
15. Стальная И.Д., Гаришвиди Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. М., 1977. С. 66–68.
16. Менцлер Д. Биохимия. Т. 2. М.: Малинина, 1980. С. 92–101.
17. Потанин М.П., Печковский Д.В. Иммунорегуляция антимикробной активности нейтрофилов человека // Иммунология. 1994. № 5. С. 4–6.
18. Noroski L.M., Shearer W.T. Screening for primary immunodeficiencies in the clinical immunology laboratory // Clin. Immunol. Immunopathol. 1998. Vol. 86. P. 237–245.

Ю.Г. АЛЯЕВ, Л.М. РАПОПОРТ, Д.Г. ЦАРИЧЕНКО, С.В. СТОЙЛОВ, Т.М. ГАНЖА, Ю.Л. РАПОПОРТ

Возможности вardenафила в терапии эректильной дисфункции у больных после ТУР гиперплазии простаты

1. Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Григорян В.А. и др. Материалы 3-го Российского научного форума «Мужское здоровье и долголетие», Москва, 16–18 февраля 2005 г. М.: 2005. С. 17–18.
2. Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Чалый М.Е., Демидко Ю.Л., Ахведиани Н.Д. Причины эректильной дисфункции после трансуретральной резекции гиперплазированной предстательной железы и ее профилактика // Урология. 2005. № 3. С. 28–32.
3. Винаров А.З., Асламазов Э.Г. Материалы X Российского съезда урологов. Москва, 1–3 октября 2002 г. М.: Информполиграф, 2002. С. 33–42.
4. Горюнов В.Г., Давидов М.И. Сексуальная реабилитация после оперативного лечения доброкачественной гиперплазии простаты // Урология и нефр. 1997. № 5. С. 20–24.
5. Ефремов Е.А., Дорофеев С.Д. Эректильная дисфункция у пациентов, перенесших трансуретральные эндоскопические оперативные вмешательства на предстательной железе по поводу ее доброкачественной гиперплазии // Рус. мед. журн. 2004. Т. 12. № 8 (208). С. 527–533.
6. Козлов С.А. Состояние половой функции у больных аденомой предстательной железы: дис. ... канд. мед. наук. М., 1987.
7. Лопаткин Н.А. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. М., 1997. С. 5.
8. Лопаткин Н.А. Осложнения ТУР предстательной железы и аденомэктомии. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. М., 1997. С. 163–167.
9. Мартов А.Г., Лопаткин Н.А. Практическое руководство по трансуретральной эндоскопической электрохирургии доброкачественной гиперплазии предстательной железы. М., 1997. С. 95–103.
10. Мартов А.Г. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы / под ред. Н.А. Лопаткина. М., 1997. С. 151–161.
11. Mazo E.B., Gamidov S.I., Iremashvili V.V. Does the clinical efficacy of vardenafil correlate with its effect on the endothelial function of cavernous arteries? A pilot study // BJU Int. 2006. Vol. 98 (5). P. 1054–1058.
12. Bieri S., Iselin C.E., Rohner S. Capsular perforation localization and adenoma size as prognostic indicators of erectile dysfunction after transurethral prostatectomy // Scand. J. Urol. Nephrol. 1997. Vol. 31. P. 545–548.
13. Bruskewitz R.C., Larsen E.H., Madsen P.O., Dorflinger T. 3-year follow-



- up of urinary symptoms after transurethral resection of the prostate // J. Urol. 1986. Vol. 136 (3). P. 613–5.
14. Guo Y.L., Viswanathan et al. Efficacy and safety of tadalafil taken as needed for the treatment of erectile dysfunction in Asian men: results of an integrated analysis // Asian J. Androl. 2009. Vol. 11(4). P. 423–433.
 15. Hatzimouratidis K. Phosphodiesterase type 5 inhibitors: a viable treatment option for lower urinary tract symptoms? // Expert Opin. Investig. Drugs. 2009. Vol. 18 (3). P. 245–54.
 16. Kaminetsky J. Comorbid LUTS and erectile dysfunction: optimizing their management // Curr. Med. Res. Opin. 2006. Vol. 22 (12). P. 2497–2506.
 17. Lue T.F., Zeineh S.J., Shmidt R.S., Tanago E.A. Neuroanatomy of penile erection: its relevance to iatrogenic impotence // J. Urol. 1984. Vol. 131. P. 273–80.
 18. Lue T., Rosen R., Giuliano F et al. (eds.) Sexual dysfunctions in men and women. Health Publications Ltd., 2004. P. 614–619.
 19. Mebust W.K., Holtgrewe H.L., Cockett A.T. et al. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients // J. Urol. 1989. Vol. 141. P. 243–247.
 20. Padma-Nathan H., Krane R.J. Impotence and prostate surgery // Fitzpatrick J.M., Krane R.J., eds. The prostate. Edinburgh: Churchill Livingstone. 1989. P. 197–205.
 21. Reynard J., Abrams P. Urodynamic assessment of patients following TURP // Eur. Urol. Update Ser. 1992. Vol. 1. P. 90–95.
 22. Rosen R., Altwein J., Boyle P., Kirby R.S., Lukacs B., Meuleman E., O'Leary M.P., Puppo P., Chris R., Giuliano F. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7) // Prog. Urol. 2004. Vol. 14 (3). P. 332–344.
 23. Schwartz E.J., Wong P., Graydon R.J. Sildenafil preserves intracorporeal smooth muscle after radical prostatectomy // J. Urol. 2004. Vol. 171 (2 Pt 1). P. 771–774.
 24. Speakman M.J. PDE5 inhibitors in the treatment of LUTS // Curr Pharm Des. 2009. Vol. 15 (30). P. 3502–3505.
 25. Tan H.M., Chin C.M. et al. Efficacy and tolerability of vardenafil in Asian men with erectile dysfunction // Asian J. Androl. 2008. Vol. 10 (3). P. 495–502.
 26. Tscholl R., Largo M., Poppinghaus E. et al. Incidence of erectile impotence secondary to transurethral resection of BPH, assessed by pre- and post-operative. snap gauges tests // J. Urol. 1995. Vol. 153. P. 1491–3.
 27. Uygur M.C., Gur E., Arik A.I. et al. Erectile dysfunction following treatments of benign prostatic hyperplasia: a prospective study // Andrologia. 1998. Vol. 30 (1). P. 5–10.
 28. Walsh P.C. Benign Prostatic hyperplasia: Etiological considerations, In Kimball F.A. et al. «New approaches to the Study of Benign prostatic Hyperplasia» // Progress in Clinical and Biological research. 1984. Vol. 145. P. 1–25.
 29. Wespes E., Amar E. et al. Guidelines on erectile dysfunction // Eur Urol. 2002. Vol. 41 (1). P. 1–5.

И.В. ЧЕРНЫШЕВ, Ю.В. САМСОНОВ

Адъювантная терапия мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря

1. Чиссов В.И. и др. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность). М., 2011.
2. Van der Heijden A.G., Witjes J.A. Future strategies in the diagnosis, staging and treatment of bladder cancer // Curr. Opin. Urol. 2003. Vol. 13 (5). P. 389–395.
3. Malmstrom P.U., Sylvester R.J., Crawford D.E. et al. An individual patient data metaanalysis of the longterm outcome of randomized studies comparing intravesical Mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for nonmuscleinvasive bladder cancer // J. European. Urol. Vol. 56. 2009. P. 247–256.
4. Akaza H. et al. Comparative analysis of shortterm and longterm prophylactic intravesical chemotherapy of superficial bladder cancer // Cancer Chemother. Pharmacol. 1987. Vol. 20. P. S91–S96.
5. Kuroda M., Nijima T. et al. Effect of prophylactic treatment with intravesical epirubicin on recurrence of superficial bladder cancer – The 6th Trial of the Japanese Urological Cancer Research Group (JUCRG): a randomized trial of intravesical epirubicin at dose of 20mg/40ml, 30mg/40ml, 40mg/40ml // Eur. Urol. 2004. Vol. 45. P. 600–605.
6. Ali-el-dein B. et al. Intravesical epirubicin versus doxorubicin for superficial bladder tumors (stages pTa and pT1): a randomized prospective study // J. Urol. 1997. Vol. 158 (1). P. 68–74.
7. Islam M.A., Bhuiyan Z.H., Shameem I.A. Intravesical adjuvant therapy using mitomycin C // Mymensingh Med. J. 2006. Vol. 15 (1). P. 40–44.
8. Divrik R.T., Yildirim U., Zorlu F., Ozen H. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial // J. Urol. 2006. Vol. 175 (5). P. 1641–1644.
9. Gardmark T., Jahnson S., Wahlquist R., Wijkstrom H., Malmstrom P.U. Analysis of progression and survival after 10 years of a randomized prospective study comparing Mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin in patients with highrisk bladder cancer // BJU Int. 2007. Vol. 99. P. 817–820.
10. Русаков И.Г., Быстров А.А., Теплов А.А., Перепечин Д.В. Адъювантная внутрипузырная химиотерапия Веро-митомизином. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2007.
11. Алексеев Б.Я. Внутрипузырная иммунотерапия поверхностного рака мочевого пузыря: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. М., 1998.
12. Elmer A., Bermes U., Drath L., Buscher E., Viertel A. Sepsis and multiple organ failure after BCG-instillation for bladder cancer // Internist (Berl.). 2004. Vol. 45 (8). P. 935–939.
13. Soloway M.S., Masters S. Urothelial susceptibility to tumor cell implantation: influence of cauterization // Cancer. 1980. Vol. 46 (5). P. 1158–1163.
14. Shelley M.D., Court J.B., Kynaston H., Wilt T.J., Coles B., Mason M. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus Mitomycin C for Ta and T1 bladder cancer // Cochrane Database Syst. Rev. 2003. Vol. (3). P. CD003231.
15. Jarvinen R., Kaasinen E., Sankila A., Rintala E. Longterm Efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guerin versus maintenance Mitomycin C instillation therapy in frequently recurrent TaT1 tumours without Carcinoma in situ: a sub group analysis of the prospective,



Литература

- randomized finnbadder I study with a 20-year follow-up // J. European Urol. Vol. 56. 2009. P. 260–265.
16. Shelly M., Wilt T., Court J., Coles B., Kynaston H., Mason M. Intravesical bacillus Calmette-Guerin in superior to Mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials // BJU Int. 2004. Vol. 93. P. 485–490.
17. Bohle A., Joham D., Bock P.R. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus Mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity // J. Urol. 2003. Vol. 169. P. 90–95.
18. Berger A.P. et al. Photodynamic therapy with intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid for patients with recurrent superficial bladder cancer: a single-center study // Urology. 2003. Vol. 61 (2). P. 338–341.

Д.А. СЫЧЕВ

Применение препаратов клюквы в урологической практике: взгляд клинического фармаколога

1. Клиническая фармакология. Википедия // <http://ru.wikipedia.org>.
2. Сычев Д.А., Долженкова Л.С., Прозорова В.К. Общие вопросы клинической фармакологии // Клиническая фармакология. Практикум: Учебное пособие / Под ред. В.Г. Кукеса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 224 с.
3. Miller J.L., Krieger J.N. Urinary tract infections: cranberry juice, underwear, and probiotics in the 21st century // Urol. Clin. North. Am. 2002. Vol. 29. P. 695–699.
4. Vvedenskaya I.O., Rosen R.T., Guido J.E. et al. Characterization of flavonols in cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) powder // J. Agric. Food Chem. 2004. Vol. 52. P. 188–195.
5. Guay D. Cranberry and urinary tract infections // Drugs. 2009. Vol. 69 (7). P. 775–807.
6. Foo L.Y., Lu Y., Howell A.B. et al. The structure of cranberry proanthocyanidins which inhibit adherence of uropathogenic P-fimbriated *Escherichia coli* in vitro // Phytochemistry. 2000. Vol. 54. P. 173–181.
7. Howell A.B., Reed J.D., Krueger C.G. et al. A-type cranberry proanthocyanidins and uropathogenic bacterial antiadhesion activity // Phytochemistry. 2005. Vol. 66. P. 2281–2291.
8. Gupta K., Chou M.Y., Howell A. et al. Cranberry products inhibit adherence of p-fimbriated *Escherichia coli* to primary cultured bladder and vaginal epithelial cells // J. Urol. 2007. Vol. 177. P. 2357–2360.
9. Ruel G., Couillard C. Evidence of the cardioprotective potential of fruits: the case of cranberries // Mol. Nutr. Food Res. 2007. Vol. 51. P. 692–701.
10. Neto C.C. Cranberry and blueberry: evidence for protective effects against cancer and vascular diseases // Mol. Nutr. Food Res. 2007. Vol. 51. P. 652–664.
11. Yamanaka A., Kouchi T., Kasai K. et al. Inhibitory effect of cranberry polyphenol on biofilm formation and cysteine proteases of *Porphyromonas gingivalis* // J. Periodont. Res. 2007. Vol. 42. P. 589–592.
12. Vatter D.A., Ghaedian R., Shetty K. Enhancing health benefits of berries through phenolic antioxidant enrichment: focus on cranberry // Asia Pac. J. Clin. Nutr. 2005. Vol. 14. P. 120–130.
13. Lipson S.M., Sethi L., Cohen P. et al. Antiviral effects on bacteriophages and rotavirus by cranberry juice // Phytomedicine. 2007. Vol. 14. P. 23–30.
14. Milbury P.E., Vita J.A., Blumberg J.B. Anthocyanins are bioavailable in humans following an acute dose of cranberry juice // J. Nutr. 2010. Vol. 140 (6). P. 1099–1104.
15. Ohnishi R., Ito H., Kasajima N. et al. Urinary excretion of anthocyanins in humans after cranberry juice ingestion // Biosci. Biotechnol. Biochem. 2006. Vol. 70. P. 1681–1687.
16. Ruel G., Couillard C. Evidence of the cardioprotective potential of fruits: the case of cranberries // Mol. Nutr. Food Res. 2007. Vol. 51. P. 692–701.
17. Власов В.В. Введение в доказательную медицину. М.: Медиа Сфера, 2001. 392 с.
18. Jepson R.G., Mihaljevic L., Craig J. Cranberries for preventing urinary tract infections // Cochrane Database Syst. Rev. 2004. Vol. 2. CD001321.
19. Jepson R.G., Craig J. Cranberries for preventing urinary tract infections // Cochrane Database Syst. Rev. 2009. Vol. 1. CD001321.
20. Kontiokari T., Sundqvist K., Nuutinen M., Pokka T., Koskela M., Uhari M. // BMJ. 2001. Vol. 322 (7302). P. 1571.
21. McMurdo M.T., Argo I., Phillips G. et al. Cranberry or trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections? A randomized controlled trial in older women // J. Antimicrob. Chemother. 2009. Vol. 63. P. 389–395.
22. EUA, 2010.
23. Valentova K., Stejskal D., Bednar P. et al. Biosafety, antioxidant status, and metabolites in urine after consumption of dried cranberry juice in healthy women: a pilot double-blind placebo-controlled trial // J. Agric. Food Chem. 2007. Vol. 55. P. 3217–3224.
24. Crews Jr W.D., Harrison D.W., Griffin M.L. et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of the neuropsychologic efficacy of cranberry juice in a sample of cognitively intact older adults: pilot study finding // J. Altern. Compl. Med. 2005. Vol. 11. P. 305–309.
25. Dugoua J.-J., Seely D., Perri D. et al. Safety and efficacy of cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) during pregnancy and lactation // Can. J. Clin. Pharmacol. 2008. Vol. 15. P. e80–e101.
26. Kessler T., Jansen B., Hesse A. Effect of black currant-, cranberry-, and plum juice consumption on risk factors associated with kidney stone formation // Eur. J. Clin. Nutr. 2002. Vol. 56. P. 1020–1023.
27. McHarg T., Rodgers A., Charlton K. Influence of cranberry juice on the urinary risk factors for calcium oxalate kidney stone formation // BJU Int. 2003. Vol. 92. P. 765–768.
28. Gettman M.T., Ogan K., Brinkley L.J. et al. Effect of cranberry juice consumption on urinary stone risk factors // J. Urol. 2005. Vol. 174. P. 590–594.
29. Terris M.K., Issa M.M., Tacker J.R. Dietary supplementation with cranberry concentrate tablets may increase the risk of nephrolithiasis // Urology. 2001. Vol. 57. P. 26–29.
30. Li M., Andrew M.A., Wang J., Salinger D.H., Vicini P., Grady R.W., Phillips B., Shen D.D., Anderson G.D. Effects of cranberry juice on pharmacokinetics of beta-lactam antibiotics following oral administration // Antimicrob. Agents Chemother. 2009. Vol. 53 (7). P. 2725–2732.



Литература

31. Grenier J., Fradette C., Morelli G., Merritt G.J., Vrandeć M., Ducharme M.P. Pomelo juice, but not cranberry juice, affects the pharmacokinetics of cyclosporine in humans // Clin. Pharmacol. Ther. 2006. Vol. 79 (3). P. 255–262.
32. Greenblatt D.J., von Moltke L.L., Perloff E.S., Luo Y., Harmatz J.S., Zinny M.A. Interaction of flurbiprofen with cranberry juice, grape juice, tea, and fluconazole: in vitro and clinical studies // Clin. Pharmacol. Ther. 2006. Vol. 79 (1). P. 125–133.
33. Lilja J.J., Backman J.T., Neuvonen P.J. Effects of daily ingestion of cranberry juice on the pharmacokinetics of warfarin, tizanidine, and midazolam-probes of CYP2C9, CYP1A2, and CYP3A4 // Clin. Pharmacol. Ther. 2007. Vol. 81 (6). P. 833–839.
34. Mergenhagen K.A., Sherman O. Elevated International Normalized Ratio after concurrent ingestion of cranberry sauce and warfarin // Am. J. Health Syst. Pharm. 2008. Vol. 65 (22). P. 2113–2116.
35. Paeng C.H., Sprague M., Jackevicius C.A. Interaction between warfarin and cranberry juice // Clin. Ther. 2007. Vol. 29 (8). P. 1730–1735.
36. Griffiths A.P., Beddall A., Pegler S. Fatal haemopericardium and gastrointestinal haemorrhage due to possible interaction of cranberry juice with warfarin // J. R. Soc. Promot. Health. 2008. Vol. 128 (6). P. 324–326.
37. Mohammed Abdul M.I., Jiang X., Williams K.M., Day R.O., Roufogalis B.D., Liauw W.S., Xu H., McLachlan A.J. Pharmacodynamic interaction of warfarin with cranberry but not with garlic in healthy subjects // Br. J. Pharmacol. 2008. Vol. 154 (8). P. 1691–1700.
38. Li Z., Seeram N.P., Carpenter C.L., Thames G., Minutti C., Bowerman S. Cranberry does not affect prothrombin time in male subjects on warfarin // J. Am. Diet. Assoc. 2006. Vol. 106 (12). P. 2057–2061.
39. Ansell J., McDonough M., Zhao Y., Harmatz J.S., Greenblatt D.J. The absence of an interaction between warfarin and cranberry juice: a randomized, double-blind trial // J. Clin. Pharmacol. 2009. Vol. 49 (7). P. 824–830.

Российское общество урологов проводит очередной Пленум Правления общества



**Российское общество урологов проводит очередной Пленум Правления общества
7 – 9 сентября 2011, Кисловодск**

Темы Пленума:

1. Нейроурология
2. Медикаментозное и санаторно-курортное лечение урологических заболеваний

По вопросу спонсорских пакетов для фирм-участников Пленума необходимо связаться по электронной почте с Камаловым Армаисом Альбертовичем:
armais.kamalov@rambler.ru, тел.: +7 (495) 432-96-22

Организационный комитет в Кисловодске:

Третьяков Андрей Александрович тел: +7 (928) 340-28-20 e-mail: Director.mvsan@mail.ru;
Рязанцев Николай Иванович тел: +7 (928) 344-88-99; Филянт Франческа Сергеевна
тел: +7 (87922) 7-11-71, тел: +7 (928) 375-39-22, e-mail: mvsan@boka.ru

КНИЖНЫЙ МАГАЗИН



ТОЛЬКО НОВИНКИ!

ТОЛЬКО ЛУЧШЕЕ!

ТОЛЬКО У НАС!

Мы выбрали для вас самые популярные книги по урологии.
Не тратьте время на поиск книг в магазинах своего города,
воспользуйтесь нашим предложением или, СКОРО,
виртуальным магазином на сайте www.webmed.ru

Приобрести книгу у нас быстро и просто –
позвоните по телефону (495) 234-07-34 доб. 195, 190
или отправьте бланк заказа по факсу: (495) 234-07-34 доб. 194
или по электронной почте: medbooks@webmed.ru

ДОСТАВКА

курьером (для Москвы)
курьером (для регионов, данная услуга
предоставлена EMS-Почта России)
почтой (для регионов)

ОПЛАТА

наличными курьеру (для Москвы)
наличными курьеру (для регионов)
предоплата (оплата квитанции
в любом отделении Сбербанка России)

Стоимость доставки рассчитывается индивидуально
в зависимости от веса книги и региона

• Бланк заказа • Бланк заказа • Бланк заказа • Бланк заказа • Бланк заказа • Бланк заказа • Бланк заказа •

✂ Платательщик:

☐ юридическое лицо

☐ физическое лицо

Выберите способ оплаты:

☐ наличными (для Москвы)

☐ наличными (для регионов)

☐ предоплата

ФИО/ Полное название организации _____

ФИО и должность руководителя для оформления договора _____

(заполняется юр. лицами)

ИНН/КПП (заполняется юр. лицами) _____

Почтовый адрес для доставки с индексом _____

Телефон, факс (с кодом города) _____

Адрес электронной почты (e-mail) _____

Заказ _____



Клиническая андрология

Под ред. В.Б. Шилла,
Ф. Комхаира, Т. Харгрива. Перевод с англ.
Бедретдинова Д.А., Гарманова Т.Н. /
Под ред. О.И. Аполихина, И.И. Абдуллина.
ГЭОТАР-Медиа, 2011. 800 с., переплет

Руководство посвящено диагностике и лечению мужского бесплодия, нарушениям половой функции, инфекциям, передаваемым половым путем, нарушениям обмена андрогенов, вопросам старения, доброкачественным и злокачественным новообразованиям половых органов. Включены главы, посвященные фитотерапии, эстетической дерматологии и медицинской косметологии. Книга создана специально для практикующих врачей и построена таким образом, что позволяет получить быстрый доступ к результатам последних исследований и решениям дискуссионных вопросов клинической практики.

Цена 2940 руб.

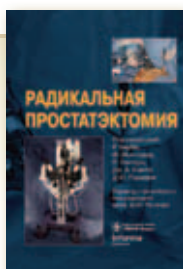


Диагностика эректильной дисфункции

Жуков О.Б. Бином, 2009.
184 с., переплет

Практикующим врачам предложены простые, доступные, разработанные до деталей клинические и инструментальные критерии выявления нормы и различных нарушений эрекции полового члена. Это позволяет по-новому взглянуть на возникновение, развитие и предупреждение эректильной дисфункции с учетом ранних доклинических изменений эрекции. Большое внимание уделено клинической характеристике заболеваний, факторов риска их развития и соответствующих им семиотических признаков, возникающих при исследовании нарушений эрекции. Результаты кропотливого труда авторского коллектива позволяют ограничить применение инвазивных методов диагностики определенными абсолютными показаниями, выявляемыми после проведения предлагаемого автором алгоритма исследования.

Цена 500 руб.



Радикальная простатэктомия

Под ред. Р. Кирби,
Ф. Монторси, П. Гонтеро,
Дж.А. Смита,
Д.Ю. Пушкаря.
Перевод с англ. /
Под ред. Д.Ю. Пушкаря.
ГЭОТАР-Медиа, 2011.
280 с., переплет

Содержание книги отражает современные представления об оперативных вмешательствах при раке простаты, о послеоперационных осложнениях и методах борьбы с ними. В ней описан опыт нескольких крупных медицинских центров по переходу от открытой простатэктомии к роботизированной. Большое внимание уделяется таким осложнениям, как эректильная дисфункция и недержание мочи, а также их лечению.

Цена 1540 руб.



Андрология

Тиктинский О.Л.,
Калинина С.Н. МИА, 2010.
576 с., переплет

В издании приведены сведения об анатомии, физиологии, пороках развития половых органов у мужчин, воспалительных заболеваниях

уретры, придаточных половых желез, урогенитальных инфекциях, травмах, новообразованиях, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, конгестивных заболеваниях органов таза. Подробно описаны соматогенные сексуальные дисфункции, их консервативное и хирургическое лечение, бесплодие у мужчин. Представлены варианты фаллопластики и коррекции пола при транссексуализме.

Цена 1176 руб.



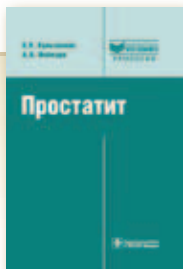
Урология: Национальное руководство (+ CD)

Под ред. Н.А. Лопаткина.
ГЭОТАР-Медиа, 2011. 1024 с.,
переплет

Содержит актуальную информацию о диагностике и лечении основных урологических заболеваний.

Самостоятельный раздел посвящен диагностическим методам, применяемым в урологии. Приложение на компакт-диске включает дополнительные главы и иллюстративные материалы, списки рекомендуемой литературы, фармакологический справочник, стандарты медицинской помощи, медицинские калькуляторы. В подготовке издания в качестве авторов-составителей и рецензентов принимали участие ведущие специалисты-урологи. Все рекомендации прошли этап независимого рецензирования.

Цена 2100 руб.

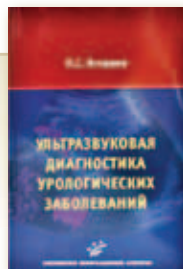


Простатит. Диагностика и лечение

Кульчавеня Е.В.,
Неймарк А.И.
ГЭОТАР-Медиа, 2010.
256 с., переплет

В книге предпринята попытка систематизировать имеющиеся научные данные по эпидемиологии и этиологии хронического простатита, его патогенезу. Приведен алгоритм обследования и лечения больного хроническим простатитом, в том числе в сочетании с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Цена 392 руб.

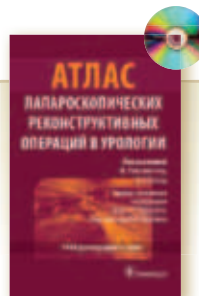


Ультразвуковая диагностика урологических заболеваний

Игнашин Н.С.
МИА, 2010. 144 с., обложка

Руководство отражает многолетний опыт автора как в области практического использования ультразвуковых методов в диагностике и лечении урологических заболеваний, так и в подготовке специалистов в этой области.

Цена 896 руб.



Атлас лапароскопических реконструктивных операций в урологии (+ DVD)

Под ред. М. Рамалингама,
В.Р. Патела. Перевод с англ. /
Под ред. В.Л. Медведева,
И.И. Абдуллина.
ГЭОТАР-Медиа, 2011. 552 с., переплет

Атлас содержит 40 глав и 1448 фотографий и схем. В каждой главе краткое изложение темы сопровождается подробными иллюстрациями, дающими представление об используемом инструментарии, анатомии, основных методиках и подходах. На фотографиях пошагово отображены ход операций, возможные осложнения и способы их устранения.

Цена 2240 руб.

Не держи камень в почках! БЛЕМАРЕН®

ЦИТРАТ
№1
В ГЕРМАНИИ**



ОТПУСК
БЕЗ
РЕЦЕПТА

БЛЕМАРЕН®
растворяет камни:

- ✓ Уратные
- ✓ Оксалатные
- ✓ Смешанные*

- + Индивидуальный подход к дозированию
- + Поддержание необходимого водного баланса



esparma®

115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, оф. 306. Тел.: (+7 499) 579-33-70, Факс: (+7 499) 579-33-71, www.esparma-gmbh.ru

* При содержании оксалатов менее 25% ** По данным компании IMS за 2009 год

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Регистрационное удостоверение
ЛСР – 001331/07 от 28.06.2007. Реклама