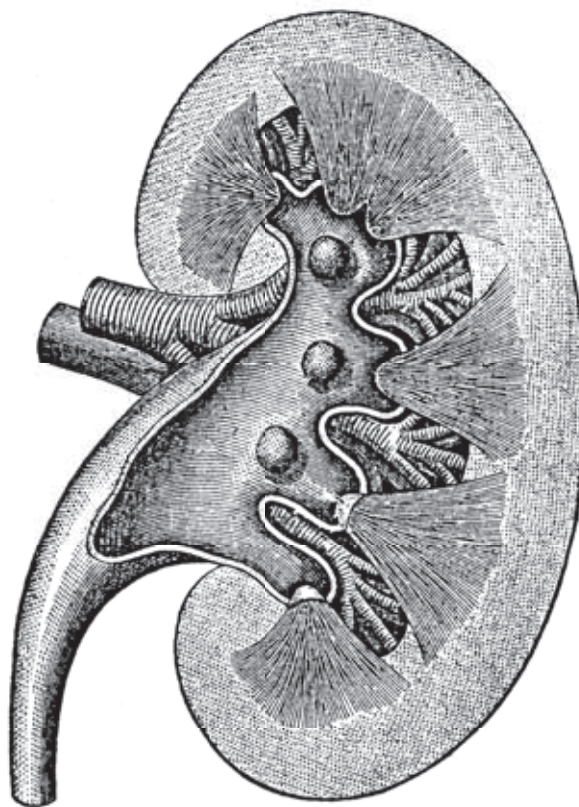
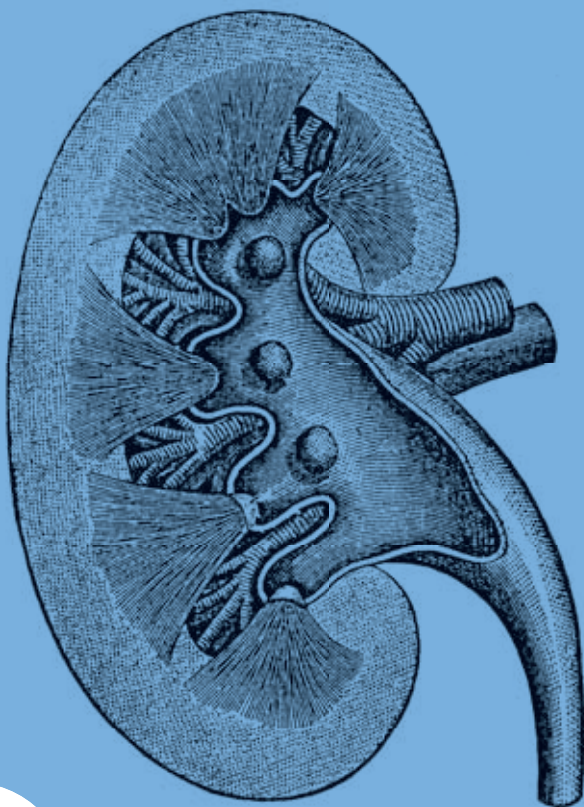


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

урология и нефрология №2, 2018



№

9

Оригинальный тамсулозин и воспроизведенные препараты: фармацевтическая и фармакодинамическая эквивалентность

38

Преимущества тадалафила в лечении эректильной дисфункции

46

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

50



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



ЖИЗНЬ ДАЁТ ПОВОДЫ
ДЛЯ СТРЕССА.
ВЫ ДАЁТЕ
ПОВОД ДЛЯ СЧАСТЬЯ

**ДИНАМИКО
ЛОНГ**

ТАДАЛАФИЛ 20 МГ

**СЕКСУАЛЬНУЮ ЖИЗНЬ МОЖНО
ИГНОРИРОВАТЬ
ИЛИ ПРОЛОНГИРОВАТЬ.**



ДИНАМИКО ЛОНГ. Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Регистрационный номер: ЛП-003558. Торговое название: ДИНАМИКО ЛОНГ. МНН: тадалафил. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: средство лечения эректильной дисфункции – ФДЭ-5-ингибитор. Показания к применению: эректильная дисфункция. Противопоказания (полная информация – см. Инструкцию по применению): Гиперчувствительность к тадалафилу или любому другому компоненту препарата; одновременное применение тадалафила, нитратов и нитратоподобных лекарственных препаратов; наличие противопоказаний к сексуальной активности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями; потеря зрения вследствие нитратеральной передней ишемической нейропатии зрительного нерва; одновременный прием доксазозина, а также лекарственных препаратов для лечения эректильной дисфункции: ежедневное (более 2 раз в неделю) применение у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью; недостаточность лактазы, непереносимость лактозы и глюкозо-галактозная мальабсорбция; детский возраст до 18 лет. Способ применения и дозы (полная информация – см. Инструкцию по применению): внутрь, независимо от приема пищи. Рекомендованная доза составляет 10 мг перед предполагаемым половым актом, в случае неэффективности – 20 мг. Препарат применяют по крайней мере за 30 минут до сексуальной активности. Максимальная частота приема – 1 раз в день. Для пациентов с частой сексуальной активностью рекомендуется применение препарата в дозе 5 мг ежедневно, 1 раз в сутки в одно и то же время. Суточная доза может быть снижена до 2,5 мг в зависимости от индивидуальной чувствительности. Побочные эффекты (полная информация – см. Инструкцию по применению): головная боль, «приливы» крови к лицу, заложенность носа, диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, боль в спине, миалгия, боль в конечностях. Срок годности: 2 года. Не применять по истечении срока годности. Отпускается по рецепту. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению. DYNL-RU-00002-DOK-PHARM. Отпускается по рецепту. Предназначены для информирования специалистов здравоохранения. Не предназначено для демонстрации пациентам.

teva

ООО «Тева» Россия, 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35
тел.: +7 (495) 644 22 34, факс: +7 (495) 644 22 35
www.teva.ru

Реклама

Эффективная фармакотерапия. 9/2018. Урология и нефрология. № 2

ISSN 2307-3586

Главный редактор
член-корр. РАН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

Ответственный секретарь
докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия

докт. мед. наук, проф. В.В. БАДОКИН
докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ
докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА
докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ
докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА
докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ
докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС
докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН
докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН
докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ
докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ
докт. мед. наук, проф. А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ
докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ
докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Редакционный совет направления «Урология и нефрология»

О.И. АПОЛИХИН, И.А. АПОЛИХИНА,
А.З. ВИНАРОВ, С.П. ДАРЕНКОВ,
Т.И. ДЕРЕВЯНКО, В.М. ЕРМОЛЕНКО,
С.Ю. КАЛИНЧЕНКО, А.А. КАМАЛОВ,
М.И. КОГАН, Н.Л. КОЗЛОВСКАЯ,
Б.К. КОМЯКОВ, К.Л. ЛОКШИН,
О.Б. ЛОРАН, А.Г. МАРТОВ,
А.М. МИЛЛЕР, Н.А. МИХАЙЛОВА,
Т.С. ПЕРЕПАНОВА, Д.Ю. ПУШКАРЬ,
В.В. РАФАЛЬСКИЙ, И.В. ЧЕРНЫШЕВ,
Е.М. ШИЛОВ

© Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор А. СИНИЧКИН

Руководитель проекта
«Урология и нефрология»

М. ТИШИН (m.tishin@medforum-agency.ru)

Выпускающий редактор А. КЯЖИНА
Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА
Корректор Е. САМОЙЛОВА
Дизайнер Н. НИКАШИН
Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Тираж 8 500 экз.

Выходит 5 раз в год

Свидетельство о регистрации СМИ
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс
по каталогу «Роспечать» (НТИ) 57946

Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru

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

Авторы, присылающие статьи для публикации,
должны быть ознакомлены с инструкциями
для авторов и публичным авторским договором.
Информация размещена на сайте www.umedp.ru

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен
в перечень рецензируемых научных изданий ВАК
и индексируется в системе РИНЦ

Содержание

Люди. События. Даты

Вице-президент ПААР О.Б. ЖУКОВ: «Профессиональная ассоциация андрологов России организовала более 40 конгрессов, научно-практических конференций, семинаров. И мы не останавливаемся на достигнутом» 4

Клинические исследования

А.И. НЕЙМАРК, Б.А. НЕЙМАРК, А.В. ДАВЫДОВ,
И.П. САЛДАН, Н.А. НОЗДРАЧЕВ
Реабилитация пациентов с мужским бесплодием после варикоцелеэктомии 8

А.И. НЕЙМАРК, Б.А. НЕЙМАРК, Н.А. НОЗДРАЧЕВ,
П.А. ОБЕРЕМОК, Д.О. АРХИПОВ
Применение препарата Лонгидаза® в лечении мужчин
с идиопатической вискозипатией 14

Лекции для врачей

И.А. ТЮЗИКОВ, С.Ю. КАЛИНЧЕНКО, Л.О. ВОРСЛОВ, Ю.А. ТИШОВА
Роль окислительного стресса в патогенезе андрологических заболеваний.
Тиоктовая (альфа-липоевая) кислота – новые грани фармакотерапевтических
опций в современной андрологической практике 20

А.С. ДУХАНИН
Фармакологические аспекты терапии доброкачественной
гиперплазии предстательной железы адреноблокаторами 38

Н.Д. АХВЛЕДИАНИ, И.П. МАТЮХОВ
Тадалафил в лечении эректильной дисфункции 46

Медицинский форум

Перспективы антимикробной терапии урогенитальных инфекций 50

Рациональная фармакотерапия андрологических заболеваний 54

Effective Pharmacotherapy. 2018.
Issue 9. Urology and Nephrology.
Issue 2

ISSN 2307-3586

Editor-in-Chief

Yu.G. ALYAEV, MD, DMSci, Prof., RASci Corr. Mem.

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.V. BADOKIN, MD, DMSci, Prof.

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

L.V. LUSS, MD, DMSci, Prof.

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

A.I. SINOPALNIKOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Editorial Council

O.I. APOLIKHIN, I.A. APOLIKHINA,

I.V. CHERNYSHOV, S.P. DARENKOV,

T.I. DEREVYANKO, S.Yu. KALINCHENKO,

A.A. KAMALOV, M.I. KOGAN,

B.K. KOMYAKOV,

N.L. KOZLOVSKAYA, K.L. LOKSHIN,

O.B. LORAN, A.G. MARTOV,

N.A. MIKHAYLOVA, A.M. MILLER,

T.S. PEREPANOVA, D.Yu. PUSHKAR,

V.V. RAFALSKY, Ye.M. SHILOV,

A.Z. VINAROV, V.M. YERMOLENKO

© **Medforum Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Advertising Manager

M. TISHIN

m.tishin@medforum-agency.ru

Contents

People. Events. Dates

- Vice President PAAR O.B. ZHUKOV: 'The Professional Association of Andrologists of Russia Organized More Than 40 Congresses, Scientific and Practical Conferences and Seminars. And We Do Not Stop There' 4

Clinical Studies

- A.I. NEIMARK, B.A. NEIMARK, A.V. DAVYDOV,
I.P. SALDAN, N.A. NOZDRACHEV
Rehabilitation of Patients with Male Infertility after Varicocele 8
- A.I. NEIMARK, B.A. NEIMARK, N.A. NOZDRACHEV,
P.A. OBEREMOK, D.O. ARHIPOV
Use of the Drug Longidaze® in the Treatment of Men with Idiopathic Viscosity 14

Clinical Lectures

- I.A. TYUZIKOV, S.Yu. KALINCHENKO, L.O. VORSLOV, Yu.A. TISHOVA
Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Andrological Diseases.
Thioctic (Alpha-Lipoic) Acid (Espa-Lipon) – New Edges of Pharmacotherapeutic
Options in Modern Andrological Practice 20
- A.S. DUKHANIN
Pharmacological Aspects of the Benign Prostatic Hyperplasia
Treatment with Alpha-Receptor Blockers 38
- N.D. AKHVLEDIANI, I.P. MATYUKHOV
Tadalafil in the Treatment of Erectile Dysfunction 46

Medical Forum

- Prospects of Urogenital Infection Antimicrobial Therapy 50
- Rational Pharmacotherapy of Andrologic Diseases 54

23-25 МАЯ 2018



13^й КОНГРЕСС

Профессиональной ассоциации
андрологов России

ICONGRESS
г. БОЗИ
ДАГОМЬЮ

ТЕМАТИКИ:

- Андрологическая урология
- Мужское здоровье
- Мужское бесплодие
- Онкоандрология
- Нейроандрология
- Болезни полового члена
- Фармакотерапия в андрологии
- Hi-tech в андрологической урологии

Организатор



Профессиональная
ассоциация
андрологов России

При поддержке



Российское
общество
урологов

Шишкова Яна
Телефон: +7 (495) 646-01-55, доб. 210
E-mail: icongress-paar@ctogroup.ru

WWW.ICONGRESS-PAAR.RU



Вице-президент ПААР О.Б. ЖУКОВ: «Профессиональная ассоциация андрологов России организовала более 40 конгрессов, научно-практических конференций, семинаров. И мы не останавливаемся на достигнутом»



23–25 мая 2018 г. в Дагомысе состоится очередной конгресс Профессиональной ассоциации андрологов России (ПААР). Делегатов ждут два дня насыщенной научно-практической работы в формате секционных заседаний, симпозиумов, круглых столов и мастер-классов, где будут представлены результаты новейших исследований и уникальный практический опыт лучших специалистов России, Азии и Европы. Более подробно о программе мероприятия – в беседе с вице-президентом ПААР, председателем научного комитета конгресса к.м.н. Олегом Борисовичем ЖУКОВЫМ.

– Вот уже более 20 лет Профессиональная ассоциация андрологов России проводит активную работу, направленную на сохранение и восстановление репродуктивного потенциала нашей страны...

– Президент Профессиональной ассоциации андрологов России (ПААР) Петр Андреевич Щеплев приложил немалые усилия для объединения и просвещения специалистов, занимающихся или интересующихся уроандрологией. По данным на 2017 г., в ПААР состоит более 4,5 тыс. врачей, и не только урологов, но и хирургов, дерматовенерологов, сексологов, эндокринологов из всех регионов России и СНГ. ПААР всегда придерживалась

принципа междисциплинарного диалога, поэтому тесно сотрудничает с Российским обществом репродуктологов, Российским обществом рентгенологов и радиологов, Российским обществом рентгенэндоваскулярных хирургов.

Андрология сегодня – одно из самых стремительно развивающихся медицинских направлений. Оказывать урологическую и андрологическую помощь, в том числе высокотехнологичную, на достойном уровне без непрерывного совершенствования невозможно. От уровня подготовки врачей, глубины их знаний зависит качество жизни мужчин. Поэтому главная задача ПААР – ознакомить как можно больше

специалистов во всех регионах нашей страны с самыми передовыми методами лечения заболеваний мужской половой сферы. С момента основания ПААР организовала более 40 конгрессов, научно-практических конференций, семинаров с международным участием ведущих экспертов Европы и Азии, мастер-классов и школ для всех российских регионов. И мы не останавливаемся на достигнутом. В марте 2018 г. стартовал новый инновационный проект медицинских школ с международным участием «Междисциплинарный консорциум в урологии». Ведущие отечественные и зарубежные эксперты в области рентгенэндоваскулярной хирургии, лучевой диагнос-



Актуальное интервью

тики, репродуктивной эндокринологии, урологии и андрологии представят научно-практический опыт в Астане, Ставрополе, Ялте, Санкт-Петербурге и Москве.

Членство в ПААР дает возможность участвовать в мероприятиях, которые проводит ассоциация, посещать международные урологические конгрессы, проходить стажировку в европейских клиниках. Среди специалистов востребован издающийся под эгидой ПААР научно-практический рецензируемый журнал «Андрология и генитальная хирургия». Журнал включен в перечень изданий ВАК и имеет высокий индекс цитирования.

Без ложной скромности можно сказать, что ПААР сегодня, наверное, одна из наиболее авторитетных ассоциаций, которые существуют в области сохранения и преумножения мужского здоровья.

– Совсем скоро состоится одно из центральных мероприятий, которые организует ПААР, – ежегодный флагманский конгресс...

– Уже много лет конгресс собирает увлеченных, деятельных, доброжелательных и открытых новым знаниям специалистов, чтобы обсудить самые актуальные вопросы уроандрологии, обменяться опытом, пообщаться в неформальной обстановке. В этом году конгресс пройдет уже в 13-й раз при неизменной поддержке Российского общества урологов, Первого Московского государственного университета им. И.М. Сеченова и Министерства здравоохранения России.

Основная цель конгресса – продемонстрировать яркие научные достижения, позволяющие улучшить практическую деятельность на местах. И мы видим, что конгресс востребован у специалистов, заинтересованных в повышении профессионального уровня. В 2017 г. в конгрессе приняли

участие 600 делегатов из 116 городов более 20 стран СНГ и Европы. И это не только урологи и детские хирурги-андрологи, но и эндокринологи, репродуктологи, гинекологи, педиатры, нейрохирурги, эндоваскулярные хирурги.

– Чем обусловлена такая популярность конгресса?

– В целом здоровье мужского населения – социально значимый и актуальный вопрос, поэтому интерес к андрологии год от года растет. Среди насущных проблем – возрастное снижение уровня тестостерона и связанное с этим снижение либидо, ухудшение качества и частоты эрекции. Наши исследования показывают, что с возрастом ухудшаются и показатели фертильности: достигнув максимума в 20–25 лет, количество морфологически зрелых сперматозоидов и их подвижность постепенно снижаются. Неправильный образ жизни (недостаточная физическая активность, нездоровое питание, злоупотребление табаком и алкоголем) наряду со снижением уровня андрогенов, мужской энергетике и мотивации могут привести к проблемам со здоровьем. Любопытны результаты генетических исследований, которые подтверждают предрасположенность к венозным заболеваниям и аномалиям развития. Появляются новые методы диагностики и лечения мужских заболеваний. Активно разрабатываются вопросы заместительной терапии тестостероном, ведутся исследования по разработке недифференцированных стволовых клеток, которые под действием определенных ферментов превращаются в стволовые сперматогонияльные клетки. Предпринимаются попытки выращивания искусственного фаллоса, и есть работы американских и китайских коллег по фаллотрансплантации. Оргкомитет конгресса аккумулирует все последние достижения в области

генитальной хирургии и андрологии и выбирает наиболее значимые и инновационные, чтобы представить слушателям.

– Что, по-Вашему, отличает конгресс ПААР от других урологических научно-практических конференций?

– Мы предоставляем возможность ознакомиться с реальной генитальной хирургией, специалистов в которой не так много. Например, в этом году мастер-класс по генитальной хирургии проведет доктор Игнасио Монкада, руководитель госпиталя роботической хирургии La Zarzuela в Мадриде. Это известный хирург-андролог, который одним из первых стал эффективно оперировать пациентов с болезнью Пейрони. В этой сессии также примет участие профессор Р.Т. Адамян.

– Традиционно научная программа конгресса ПААР очень разнообразна и максимально полно охватывает проблемы мужского здоровья. Какие темы, вынесенные на обсуждение в этом году, Вы считаете наиболее значимыми?

– Думаю, что приятным сюрпризом для участников станет сессия по гендерной трансплантации, которую готовит П.А. Щеплев. Интересной обещает быть сессия по эндоваскулярной хирургии. Специалисты Российского научного общества рентгенэндоваскулярных хирургов и интервенционных радиологов во главе с академиком Б.Г. Алякяном поделятся опытом оперативного лечения заболеваний предстательной железы, бесплодия, эректильной дисфункции, рака мочевого пузыря и почки.

На сессии, посвященной ангиоандрологии и мужской флебологии, планируется представить достижения в области лечения сосудистых аномалий, тазово-венозной болезни, малоинвазивные методы лечения венозных мальформаций. Синдром венозного пол-

Урология



Актуальное интервью

Оказывать урологическую и андрологическую помощь, в том числе высокотехнологичную, на достойном уровне без непрерывного совершенствования невозможно. От уровня подготовки врачей, глубины их знаний зависит качество жизни мужчин. Поэтому главная задача ПААР – ознакомить как можно больше специалистов во всех регионах нашей страны с самыми передовыми методами лечения заболеваний мужской половой сферы

нокровия малого таза у мужчин, в отличие от женщин, малоизучен, несмотря на широкую распространенность и тот факт, что с проблемой варикозной болезни малого таза у мужчин сталкиваются хирурги, урологи, андрологи и репродуктологи. На этой сессии в том числе выступят специалисты из Ассоциации сосудистых урологов и репродуктологов, которая была создана в 2016 г. ввиду необходимости более серьезного и прицельного рассмотрения варикозной болезни малого таза у мужчин и сосудистых заболеваний полового члена. Своими оригинальными методиками операций поделятся профессора А.Э. Васильев и Г.В. Ким.

Планируется большая сессия по вопросам уретральной хирургии – нового направления в уретропластике. Слушатели ознакомятся с техникой замены части мочеиспускательного канала, для которой используется слизистая оболочка щеки – близкая по морфологии ткань. В этой сессии примут участие взрослые и детские урологи, в том числе профессор Ю.Э. Рудин. В рамках конгресса будут обсуждаться мужское бесплодие и фрагментация ДНК сперматозоидов как одна из причин бесплодия в браке. Это назревшая проблема, потому что у каждой третьей женщины, которая забеременела от мужчины с высокой фрагмента-

цией ДНК, происходит выкидыш. При наличии факторов риска, в том числе возраста, избытка массы тела, сосудистых заболеваний яичек, мужчине необходимо пройти исследование по уточнению уровня фрагментации ДНК, чтобы предотвратить подобный нежелательный исход. Эта же проблема может стать причиной неудач программ вспомогательных репродуктивных технологий. На сессии по инновационным технологиям для лечения хронической тазовой боли будут представлены исследования эффективности различных методов, в том числе современной методики ударно-волновой терапии, которая позволяет улучшить эректильную функцию, снизить вероятность рецидива болезни Пейрони и уменьшить различные болевые синдромы, связанные с синдромом хронической тазовой боли. Уверен, что намеченные темы будут интересны нашей профессиональной и многопрофильной аудитории. До встречи на 13-м конгрессе ПААР 23–25 мая в Дагомысе! 🌐

Благодарим за помощь в организации съемки заместителя медицинского директора по ОП «Клиника Солнцево» М.С. Маскина

Интернет-магазин медицинской книги

www.mbookshop.ru



- 🌀 Только **НОВИНКИ**
- 🌀 Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств
- 🌀 Ежедневное обновление
- 🌀 Без регистрации
- 🌀 **ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки
- 🌀 Подарки и **СКИДКИ** покупателям
- 🌀 Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

реклама

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города. **Зайдите к нам!**



Ассоциация сосудистых урологов и репродуктологов

Первые инновационные школы с международным участием «МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ КОНСИЛИУМ В УРОЛОГИИ» в крупнейших административных центрах России и столице Республики Казахстан

С марта по ноябрь 2018 года с участием ведущих отечественных и зарубежных экспертов в области урологии, рентгенэндоваскулярной хирургии, репродуктивной эндокринологии, интервенционной радиологии пройдет серия образовательных школ в Астане, Ставрополе, Ялте, Санкт-Петербурге и Уфе. Фундаментом этой инновационной научно-практической программы явился новый междисциплинарный подход в диагностике и лечении заболеваний урогенитального тракта, сосудистых аномалий развития и бесплодия. Ведущие специалисты из смежных дисциплин поделятся практическим опытом в области нейроурологии, эректильной дисфункции, СНМП, ангиоуроандрологии, онкоурологии, эндоурологии и репродуктивного здоровья. Интегративный подход к диагностике и лечению сложных междисциплинарных нозологий имеет большую значимость для урологов, андрологов, рентгенэндоваскулярных хирургов, репродуктологов, эндокринологов, онкологов, врачей лучевой диагностики. В программе каждой школы запланированы инновационные лапароскопические, эндоваскулярные, гибридные операции и интервенционные хирургические вмешательства с видеотрансляцией в лекционный зал, онлайн-комментариями ведущих экспертов и тщательным междисциплинарным разбором клинических случаев и смежных урологических нозологий.

«Постоянное желание развиваться и обучаться сегодня делает специалиста более востребованным в современных условиях персонализированной медицины». Президент АСУР О.Б. Жуков

Проект организован Ассоциацией сосудистых урологов (АСУР) при поддержке Российского общества урологов (РОУ), Российского общества рентгенологов и радиологов (РОРР), Российского научного общества интервенционных кардиологов (РНОИК), Европейского общества гибридной медицинской визуализации (ESHV). Ежегодно в октябре АСУР проводит Международный конгресс сосудистых урологов и репродуктологов на главной научной площадке Москвы – в Центральном доме ученых. Научная программа школ с международным участием «Междисциплинарный консилиум в урологии» представлена официальным провайдером и подана на портал системы непрерывного медицинского и фармацевтического образования Министерства здравоохранения Российской Федерации для аккредитации и предоставления баллов НМО участникам мероприятия.

Даты и места проведения:

30–31 марта, Астана
12–13 апреля, Ставрополь
17–18 мая, Ялта
14–15 июня, Санкт-Петербург
16–17 ноября, Уфа
11–12 октября – II конгресс АСУР, VIII Международный воркшоп «Междисциплинарное мнение в сосудистой урологии и репродуктологии», Москва

Российская Федерация, 105187, г. Москва, ул. Мионовская, д. 18

Тел.: +7 (926) 406-17-67, +7 (925) 740-53-63, +7 (926) 910-07-21

Сайты: www.avur.international, www.uroworkshop.com, www.uroschoo.ru



Реабилитация пациентов с мужским бесплодием после варикоцелэктомии

А.И. Неймарк, Б.А. Неймарк, А.В. Давыдов, И.П. Салдан, Н.А. Ноздрачев

Адрес для переписки: Борис Александрович Неймарк, neimark.b@mail.ru

Представлены результаты исследования, в ходе которого определялась диагностическая ценность дополнительных спермальных тестов у мужчин с нарушениями фертильности при варикоцеле, их взаимосвязь с показателями спермограммы, а также влияние оперативного метода лечения на уровень фрагментации ДНК сперматозоидов. В исследовании приняли участие 80 мужчин с бесплодием в браке и левосторонним варикоцеле второй степени. Все пациенты подвергались варикоцелэктомии по методике Мармара. После операции одна группа пациентов (n = 38) принимала Андродоз в течение шести месяцев. Вторая группа (n = 42) спермопротективную терапию не получала. Как показало обследование, наряду с нарушением основных показателей спермограммы у всех пациентов наблюдался повышенный уровень фрагментации ДНК, что подтверждает необходимость оценки этого показателя у мужчин с варикоцеле даже при нормозооспермии. Оперативное лечение в комбинации с приемом Андродоза позволило значимо улучшить параметры эякулята, в том числе снизить уровень фрагментации ДНК сперматозоидов.

Ключевые слова: варикоцеле, бесплодие, спермограмма, фрагментация ДНК сперматозоидов, Андродоз

В настоящее время около 15–20% всех наступивших беременностей заканчиваются неудачно – либо неразвивающейся беременностью, либо невынашиванием [1, 2]. Не так давно получены новые данные, ввиду которых причиной невынашивания стали считать и мужской фактор. Он может быть связан с такими изменениями, как генные мутации, микроделеции, анеуплоидии, повреждения ДНК и нарушения компактизации хроматина.

В настоящее время в репродуктивной медицине нарушениям отцовского генома уделяется все больше внимания. Основной причиной этих нарушений считается окислительный стресс, который в свою очередь слу-

жит ведущим патофизиологическим механизмом патоспермии при варикоцеле – одного из самых распространенных (15%) заболеваний у мужчин молодого фертильного возраста [3]. По данным статистики, 40% пациентов с варикоцеле имеют нарушения фертильности и 80% бесплодных мужчин страдают этим заболеванием [4]. Взаимосвязь варикоцеле и показателей спермограммы оценивается неоднозначно. В одних случаях влияния на оплодотворяющую способность эякулята не обнаруживается, в других – прослеживается значительное изменение спермограммы и нарушение фертильности. Многие авторы считают, что хирургическое лечение варикоцеле позволяет улучшить па-

раметры спермограммы. Однако несмотря на это, вопрос об истинном воздействии варикоцелэктомии на выраженность окислительного стресса остается открытым.

Классический анализ спермы, рекомендованный Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в руководстве по исследованию и обработке эякулята человека (2010), не всегда позволяет выявить ультраструктурные изменения сперматозоидов, обуславливающие нарушения эмбрионального развития [5, 6]. Именно поэтому в последнее время большое внимание уделяется оценке дополнительных параметров эякулята, в частности фрагментации ДНК сперматозоидов. Это нарушение целостности ДНК, связанное с патологической упаковкой хроматина или дефицитом протамина, оказывает негативное влияние на репродуктивные исходы при естественном зачатии или в программах вспомогательных репродуктивных технологий. У бесплодных мужчин выявляется высокий процент сперматозоидов с нарушением целостности ДНК – более 30%, у здоровых фертильных мужчин доля таких сперматозоидов не превышает 15%. Таким образом, следствием высокого уровня фрагментации ДНК могут стать уменьшение мужского фертильного потенциала, низкая частота наступления беременности, а также репродуктивные потери, что продемонстрировано в исследовании канадских авторов (2014) [7–9]. Группа иранских ученых изучила влияние уровня фрагментации ДНК сперматозоидов на привычное невынашивание беременности. У мужчин в таких парах регистрировался более высокий уровень фрагментации ДНК сперматозоидов, что указывает на возможную



связь между этим показателем и идиопатическими репродуктивными потерями [10]. Все вышеперечисленное несомненно определяет актуальность проблемы фрагментации ДНК сперматозоидов и обуславливает необходимость ее изучения. Коррекция факторов, влияющих на генетический материал, которые несут сперматозоиды, необходима и крайне важна.

Цель исследования

Определить диагностическую ценность дополнительных спермальных тестов у мужчин с нарушениями фертильности при варикоцеле, их взаимосвязь с показателями спермограммы, а также влияние оперативного метода лечения на уровень фрагментации ДНК сперматозоидов.

Материал и методы

Варикоцелэктомия способна улучшать параметры спермограммы, но при этом зачатие происходит не всегда. В тех случаях, когда после варикоцелэктомии беременность в браке не наступает, может иметь место высокий индекс фрагментации ДНК сперматозоидов [7]. Следовательно, воздействие окислительного стресса продолжается, несмотря на проведенное хирургическое лечение. В таком случае можно предположить, что рациональным будет назначение после операции препаратов с антиоксидантным действием. В данном исследовании мы применяли АндроДоз – сбалансированную комбинацию девяти активных веществ (аргинин, карнитин, коэнзим Q₁₀, карнозин, селен, глицирризиновая кислота, цинк, витамин Е, витамин А), повышающих качество эякулята путем воздействия на различные звенья патогенеза нарушений фертильности. Среди положительных эффектов комплекса – улучшение микроциркуляции, опосредованная стимуляция выделения тестостерона, детоксицирующее, антигипоксическое, репаративное действие, нормализация липидного и углеводного обменов, мощное антиоксидантное действие за счет влияния на активные формы не только кислорода, но и азота, торможение апоптоза, защита клеток репродуктивной системы человека от пов-

реждающего действия, что приводит к активизации сперматогенеза.

В исследовании приняли участие 80 мужчин из г. Барнаула в возрасте 22–35 лет (средний возраст $28,5 \pm 7,5$ года), которые обратились с жалобой на невозможность зачатия в браке в течение одного года – семи лет (в среднем $3 \pm 1,5$ года). Женский фактор бесплодия был исключен при обследовании половых партнерш у гинеколога. У всех пациентов было также диагностировано левостороннее варикоцеле второй степени. Другие патологические состояния, влияющие на показатели эякулята, отсутствовали. Испытуемые подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- оперативные вмешательства в области простаты и мочевого пузыря в анамнезе;
- органические изменения тестикулы (крипторхизм, гипоплазия);
- нарушение гормонального статуса;
- повышение уровня антиспермальных антител;
- мочевиная инфекция;
- неврологические и психические заболевания;
- прием антибактериальных, противовоспалительных средств;
- лейкопермия;
- уровень общего простатического специфического антигена более 4 нг/мл;
- сопутствующие соматические заболевания в стадии декомпенсации.

Пациенты с левосторонним варикоцеле и бесплодием, соответствующие критериям включения/исключения, прошли комплексное андрологическое обследование: сбор анамнеза, клинический осмотр, исследование гормонального статуса, исследование инфекционного статуса (мазок из уретры для анализа методом полимеразной цепной реакции), ультразвуковое исследование органов мошонки, трансректальное ультразвуковое исследование простаты, консультация генетика, анализ крови на антиспермальные антитела, спермограмма. Сбор и анализ эякулята проводили в соответствии с рекомендациями ВОЗ (2010) [11]. Мужчины перед сдачей спермы для анализа воздерживались от половой жизни,

бани, сауны, употребления алкоголя, приема лекарственных препаратов в течение двух – пяти дней (в среднем три дня). Способом получения спермы для анализа была мастурбация. Дополнительно определялись фрагментация ДНК сперматозоидов методом хроматиновой дисперсии и уровень антиспермальных антител класса иммуноглобулина G методом прямого МАР-теста.

После проведенного обследования все пациенты подвергались варикоцелэктомии по методике Мармара. Пациенты первой группы (n = 42) в послеоперационном периоде спермопротективную терапию не получали. Пациентам второй группы (n = 38) с первого дня после операции был назначен АндроДоз по два драже два раза в сутки в течение шести месяцев. Результаты спермограммы и дополнительных спермальных тестов оценивались до операции и через шесть месяцев после нее.

Полученные результаты были обработаны общепринятыми методами. Проводился расчет числовых характеристик клиничко-лабораторных показателей:

- среднего и его стандартной ошибки (для количественных нормально распределенных признаков);
- медианы и интерквартильных интервалов (для количественных показателей с отличным от нормального видом распределения);
- относительные частоты (для качественных данных).

Значимость различий средних значений в независимых выборках определялась с использованием t-критерия Стьюдента (для количественных признаков при нормальном распределении данных и равенстве дисперсий), непараметрических критериев Манна – Уитни, двухвыборочного критерия Колмогорова – Смирнова (для количественных показателей при распределении, отличном от нормального, или различных дисперсиях), относительных частот по критерию хи-квадрат с поправкой Йетса (для качественных признаков). Разницу между средними значениями показателей считали значимой при $p < 0,05$. Центральные тенденции и рассеяния количественных признаков, имеющих приближенно нормальное



Таблица 1. Гормональный профиль пациентов обеих групп до и после лечения

Показатель	Норма	Первая группа (n = 42)		Вторая группа (n = 38)	
		до операции	после операции	до операции	после операции + АндроДоз
Общий тестостерон, нмоль/л	8–38	25,7 ± 1,4	26,1 ± 2,1	26,6 ± 2,4	27,1 ± 2,3
Лютеинизирующий гормон, МЕД/мл	4–11	6,7 ± 0,3	7,1 ± 0,5	7,2 ± 0,7	7,1 ± 0,6
Фолликулостимулирующий гормон, МЕД/мл	1,5–12,4	7,1 ± 0,3	7,2 ± 0,4	6,6 ± 0,5	6,5 ± 0,4
Пролактин, МЕД/мл	58–475	365 ± 10,4	345 ± 12,3	321 ± 11,5	316 ± 10,3
Эстрадиол, пг/мл	15–71	37 ± 2,4	34 ± 2,4	46 ± 5,4	36 ± 5,1
Тиреотропный гормон, мкМЕ/мл	0,4–4,0	2,5 ± 0,04	2,4 ± 0,03	2,2 ± 0,04	2,1 ± 0,03

Таблица 2. Показатели эякулята пациентов обеих групп до и после лечения

Показатель	Норма (ВОЗ, 2010)	Первая группа (n = 42)		Вторая группа (n = 38)	
		до операции	после операции	до операции	после операции + АндроДоз
Объем эякулята, мл	> 1,5	2,3 ± 0,21	2,5 ± 0,22	2,2 ± 0,24	4,1 ± 0,22 ¹
Вязкость эякулята, см	< 2	0,2 ± 0,03	0,2 ± 0,02	0,3 ± 0,01	0,3 ± 0,02
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	> 15	48,6 ± 2,7	67,5 ± 2,3	41,8 ± 2,4	81,6 ± 2,6 ^{1,2}
Жизнеспособность, %	> 58	72,4 ± 2,2	81,7 ± 2,5	66,5 ± 2,3	90,2 ± 2,5 ²
Общая подвижность, %	> 40	32,6 ± 2,6	44,6 ± 2,8	32,1 ± 2,8	66,4 ± 2,7 ^{1,2}
Сперматозоиды с нормальной морфологией, %	> 4	32 ± 2,7	36,6 ± 3,1	30,2 ± 2,3	48,5 ± 2,7 ^{1,2}
Концентрация лейкоцитов, млн/мл	0–1	1 ± 0,02	1 ± 0,01	1 ± 0,03	1 ± 0,01

¹ Статистически значимая разница между группами (p < 0,05).

² Статистически значимая разница между показателями до и после лечения (p < 0,05).

Таблица 3. Уровень фрагментации ДНК сперматозоидов у пациентов обеих групп до и после лечения, %

Интерпретация данных	Первая группа (n = 42)		Вторая группа (n = 38)	
	до операции	после операции	до операции	после операции + АндроДоз
0–15% – вариант нормы	33 ± 2,8	22 ± 2,7 ¹	35 ± 2,8	10 ± 3,2 ^{1,2}
15–30% – промежуточные значения				
> 30% – патология				

¹ Статистически значимая разница между показателями до и после лечения (p < 0,05).

² Статистически значимая разница между группами (p < 0,05).

распределение, описывали средним значением (M) и средним квадратичным отклонением (s) в формате M ± s. Центральные тенденции и дисперсии количественных признаков, не имеющих приближенно нормального распределения, описывали медианой и интерквартильным размахом (25-й и 75-й перцентили) [12].

Результаты

У пациентов обеих групп не выявлены нарушения гормонального профиля, структурные изменения органов

мошонки (помимо левостороннего варикоцеле) и предстательной железы (табл. 1).

До операции у всех пациентов объем, вязкость, количество сперматозоидов, доля живых сперматозоидов и сперматозоидов с нормальной морфологией были в пределах референтных значений (табл. 2), доля подвижных сперматозоидов – ниже референтных значений [13]. У пациентов второй группы после операции с последующим приемом АндроДоза отмечено статистически значимое повыше-

ние объема эякулята, концентрации сперматозоидов, подвижности, доли живых и морфологически нормальных сперматозоидов. У пациентов первой группы статистически значимых изменений в течение полугода после операции не произошло, хотя и наблюдалась тенденция к увеличению подвижности сперматозоидов (см. табл. 2).

В обеих группах до операции значения уровня фрагментации ДНК сперматозоидов были патологическими. Во второй группе после проведенной операции с последующим приемом АндроДоза наблюдалось достоверное снижение уровня фрагментации ДНК сперматозоидов до референтных значений. В первой группе у пациентов, подвергшихся только операции, уровень фрагментации ДНК сперматозоидов снизился до промежуточных значений (табл. 3).

Обсуждение

Несомненно, репродуктивные показатели спермограммы у мужчин с варикоцеле хуже, чем таковые у здоровых фертильных мужчин [14]. Однако во многих исследованиях наблюдается любопытная ситуация: при варикоцеле высокий уровень повреждения ДНК сперматозоидов наблюдается не только у мужчин с аномальными значениями спермограммы, но и у мужчин с нормоспермией [15]. Таким образом, в большинстве случаев ориентироваться на нормы ВОЗ (2010) при обследовании способности мужчин к зачатию с варикоцеле нерационально.

Использование дополнительных спермальных тестов, в частности определение уровня фрагментации ДНК, в нашем исследовании было оправданно – у мужчин наряду с ухудшением основных показателей спермограммы (ВОЗ, 2010) отмечался повышенный уровень фрагментации ДНК. Вероятно, данные изменения обусловлены воздействием свободных радикалов на ДНК сперматозоидов. Кроме того, можно выделить взаимосвязь подвижности сперматозоидов с уровнем фрагментации ДНК. При воздействии на сперматозоиды H₂O₂ и альфа-облучением регистрировался высокий уровень фрагментации ДНК. Однако

ГОТОВИТЬСЯ К БЕРЕМЕННОСТИ — ЭТО ПО-МУЖСКИ!



АНДРОДОЗ — СБАЛАНСИРОВАННЫЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ МУЖСКОЙ ФЕРТИЛЬНОСТИ

- Способствует улучшению репродуктивной функции у мужчин
- Повышает концентрацию и подвижность сперматозоидов
- Может использоваться при подготовке к зачатию



БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

ИЗГОТОВИТЕЛЬ: ООО «Витамер», 129110, г. Москва, Орлово-Давыдовский пер., д. 1, пом. III (адрес производства: Владимирская обл., г. Петушки, ул. Совхозная, д. 11). ООО НПО «ФармВИЛАР», 249096, Калужская область, г. Малоярославец, ул. Коммунистическая, д. 115. МАРКЕТИНГ И ДИСТРИБЬЮЦИЯ: АО «Нижфарм», Россия, 603950, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7, Бокс №459, тел. +7 (831) 278-80-88, факс: +7 (831) 430-72-13. Свидетельство о государственной регистрации: № RU.77.99.11.003.E.001623.04.17 от 04.04.2017 г. Продукт прошел добровольную сертификацию. Имеются противопоказания. Перед применением необходимо проконсультироваться с врачом. Реклама



подвижные сперматозоиды были с интактной ДНК [16]. Нами были получены схожие данные: чем ниже был уровень фрагментации ДНК, тем выше доля подвижных сперматозоидов. Этот параметр может быть маркером повреждения ДНК. Результаты лечения (по основным показателям спермограммы и уровню фрагментации ДНК сперматозоидов) были лучше у пациентов, перенесших опе-

рацию по поводу варикоцеле и принимавших АндроДоз, что может быть обусловлено спермопротективным и антиоксидантным эффектом АндроДоза.

Выводы

Необходимо оценивать уровень фрагментации ДНК сперматозоидов у пациентов с варикоцеле даже при нормозооспермии (ВОЗ, 2010).

Оперативное лечение по поводу варикоцеле может улучшать состояние ДНК сперматозоидов, что увеличивает шанс зачатия, либо улучшать прогноз при проведении вспомогательных репродуктивных технологий. Применение АндроДоза позволило значительно улучшить параметры эякулята, в том числе снизить уровень фрагментации ДНК сперматозоидов. 🌐

Литература

1. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности. Руководство для практикующих врачей. М.: МИА, 2010.
2. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х, 2002.
3. Agarwal A., Hamada A., Esteves S.C. Insight into oxidative stress in varicocele-associated male infertility: part 1 // Nat. Rev. Urol. 2012. Vol. 9. № 12. P. 678–690.
4. Деревянко Т.И., Панченко И.А., Ефименко А.П. и др. Варикоцеле: оптимальный лечебно-диагностический подход и медицинская реабилитация репродуктивной функции // Курортная медицина. 2014. № 4. С. 47–53.
5. Smit M., Romijn J.C., Wildhagen M.F. et al. Decreased sperm DNA fragmentation after surgical varicocelectomy is associated with increased pregnancy rate // J. Urol. 2013. Vol. 189. № 1. Suppl. P. 146–150.
6. Гланц С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. М.: Практика, 1999.
7. Воробьева О.А., Воскресенская А.В., Одинцов А.А., Филатов М.В. Мужское бесплодие и нарушение структурной организации хроматина сперматозоидов. Существует ли связь? // Проблемы репродукции. 2005. Т. 11. № 6. С. 56–62.
8. Spanò M., Bonde J.P., Hjøllund H.I. et al. Sperm chromatin damage impairs human fertility. The Danish First Pregnan-
9. cy Planner Study Team // Fertil Steril. 2000. Vol. 73. № 1. P. 43–50.
9. Zini A., Albert O., Robaire B. Assessing sperm chromatin and DNA damage: clinical importance and development of standards // Andrology. 2014. Vol. 2. № 3. P. 322–325.
10. Fernández-Gonzalez R., Moreira P.N., Pérez-Crespo M. et al. Long-term effects of mouse intracytoplasmic sperm injection with DNA-fragmented sperm on health and behavior of adult offspring // Biol. Reprod. 2008. Vol. 78. № 4. P. 761–772.
11. Khadem N., Poorhoseyni A., Jalali M. et al. Sperm DNA fragmentation in couples with unexplained recurrent spontaneous abortions // Andrology. 2014. Vol. 46. № 2. P. 126–130.
12. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2000.
13. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. WHO: Cambridge University Press, 2010.
14. Осадчук Л.В., Попова А.В., Ворошилова Н.А. Влияние простатита и варикоцеле на репродуктивные показатели молодых мужчин // Экспериментальная и клиническая урология. 2014. № 2. С. 77–81.
15. Sakamoto Y., Ishikawa T., Kondo Y. et al. The assessment of oxidative stress in infertile patients with varicocele // BJU Int. 2008. Vol. 101. № 12. P. 1547–1552.
16. Ramos L., Wetzels A.M. Low rates of DNA fragmentation in selected motile human spermatozoa assessed by the TUNEL assay // Hum. Reprod. 2001. Vol. 16. № 8. P. 1703–1707.

Rehabilitation of Patients with Male Infertility after Varicocelectomy

A.I. Neimark, B.A. Neimark, A.V. Davydov, I.P. Saldan, N.A. Nozdrachev

Altai State Medical University, Barnaul

Contact person: Boris Aleksandrovich Neimark, neimark.b@mail.ru

The results of the study, which determined the diagnostic value of additional sperm tests in men with fertility disorders in varicocele, their interconnections with the indicators of semen analysis, as well as the influence of surgical treatment on the level of sperm DNA fragmentation. The study involved 80 men with infertility in marriage, and left-sided varicocele of the second degree. All patients underwent varicocele on Marmara methodology. After surgery the part of the patients (n = 38) took AndroDoz for six months. The remaining patients (n = 42) did not receive sperm protective therapy. As the examination showed, along with the violation of the main indicators of the semen analysis, all patients had an increased level of DNA fragmentation, which confirms the need to evaluate this indicator in men with varicocele even with normozoospermia. Surgical treatment in combination with the application of AndroDoz allowed improving significantly the parameters of the ejaculate, including reducing the level of DNA fragmentation of sperm.

Key words: varicocele, infertility, semen analysis, sperm DNA fragmentation, AndroDoz



УЧЕБНЫЙ ПЛАН ЦИКЛОВ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ ВРАЧЕЙ-УРОЛОГОВ
НА КУРСЕ ПОСТДИПЛОМНОГО ОБУЧЕНИЯ КАФЕДРЫ УРОЛОГИИ ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ на 2018 год

Наименование образовательной программы	Длительность (часы)	Даты проведения
Современная клиническая урология	144	03.09–29.09.2018
Современная клиническая урология Нейроурология и уродинамика	144	29.10–24.11.2018
Эндоурология и лапароскопия	144	14.05–09.06.2018 26.11–22.12.2018
Клиническая андрология	144	01.10–27.10.2018
Современные подходы к диагностике и лечению инфекций мочевых путей и мужских половых органов	36	24.09–29.09.2018
Современные аспекты клинической андрологии	36	22.10–27.10.2018
Современные аспекты нейроурологии Уродинамические методы исследования	36	19.11–24.11.2018
Эндовидеохирургическое лечение урологических заболеваний	36	04.06–09.06.2018 17.12–22.12.2018

Для сотрудников бюджетных учреждений здравоохранения прохождение циклов бесплатно.

Циклы продолжительностью 216 часов являются сертификационными, по их окончании сдается экзамен с продлением действующего сертификата и выдачей свидетельства о повышении квалификации государственного образца. Циклы предназначены для врачей, получивших сертификат до 01.01.2016.

Циклы продолжительностью 36 часов включены в систему непрерывного медицинского образования (НМО) и предназначены для врачей, получивших сертификат после 01.01.2016.

Все циклы внесены в реестр образовательных программ Министерства здравоохранения РФ.

Запись на циклы осуществляется по адресу:

Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 17, 3-й этаж. Кафедра урологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Тел.: +7 (812) 338-69-36, +7 (921) 879-89-58, +7 (921) 956-36-72.

E-mail: urolog.kaf@mail.ru



Применение препарата Лонгидаза® в лечении мужчин с идиопатической вискозипатией

А.И. Неймарк, Б.А. Неймарк, Н.А. Ноздрачев, П.А. Оберемок, Д.О. Архипов

Адрес для переписки: Николай Александрович Ноздрачев, nozdrachevuro@mail.ru

Актуальность. Повышенная вязкость спермы (вискозипатия) – распространенная патология, которая негативно влияет на вероятность зачатия, поскольку препятствует движению сперматозоидов. Если причина вискозипатии установлена, то по поводу выявленного заболевания проводится лечение. Если нет явной причины повышения вязкости спермы (более чем треть пациентов страдает идиопатической формой вискозипатии), то рекомендуется использовать протеолитические ферменты.

Цель исследования: определить лечебный эффект препарата Лонгидаза® у мужчин с идиопатической вискозипатией.

Материал и методы. В исследование включено 26 мужчин 22–45 лет с нарушением фертильности идиопатического генеза и длительностью заболевания не менее года. Средняя продолжительность бесплодия в браке – $3,7 \pm 2,6$ года. Женский фактор бесплодия в браке исключен обследованием половых партнеров у гинеколога. Пациенты прошли обследование, после чего было назначено лечение: Лонгидаза® лиофилизат для приготовления раствора 3000 МЕ внутримышечно один раз в пять дней (всего десять инъекций), затем Лонгидаза® суппозитории 3000 МЕ ректально один раз в три дня (всего 15 суппозиториев). Курс лечения – 90 дней.

Результаты и обсуждение. В ходе обследования отмечена повышенная вязкость спермы у всех испытуемых, помимо этого наблюдалось снижение подвижности сперматозоидов и количества сперматозоидов с прогрессивным движением. При оценке спермограммы через 90 дней от начала лечения отмечены значительное снижение вязкости спермы и достоверное увеличение подвижности сперматозоидов. Данные изменения расценены как результат протеолитического действия препарата Лонгидаза®.

Выводы. Показано протеолитическое действие препарата Лонгидаза® при идиопатической вискозипатии. Препарат Лонгидаза® можно рекомендовать пациентам с мужским бесплодием, сочетающимся с идиопатической вискозипатией.

Ключевые слова: вискозипатия, бесплодие, спермограмма, Лонгидаза, эякулят

Введение

Повышенная вязкость спермы (вискозипатия, или синдром вязкой спермы) – распространенная патология, которая негативно влияет на вероятность зачатия, поскольку препятствует движению сперматозоидов, приводя к бесплодию [1, 2].

Вискозипатия может быть вызвана простатитом, орхитом, везикулитом, эпидидимитом и варикоцеле. Однако эти заболевания не коррелируют с вискозипатией и могут развиваться самостоятельно, не становясь причиной увеличения вязкости спермы. Кроме того, не у всех пациентов с перечисленными состояниями встречается вискозипатия. Вискозипатия также может быть обусловлена инфекционными заболеваниями, воспалительными процессами в мочеполовой системе, чрезмерным употреблением алкогольных напитков, приемом анаболических препаратов, табакокурением, преобладанием в рационе белковой пищи (минеральных добавок, желатина, морской рыбы, яиц), снижением водного баланса, долгим отсутствием половых контактов, недостатком витаминов группы В, авитаминозом, нехваткой важных микроэлементов и минералов, избыточной массой тела, малоподвижным образом жизни, сидячей работой, неправильным питанием и т.д. Тем не менее более чем у трети пациентов имеет место идиопатическая



вискозипатия – что ее вызвало, остается невыясненным [1, 3, 4]. Если этиология вискозипатии установлена, то по поводу диагностированного заболевания проводится лечение. Если нет явной причины повышенной вязкости спермы, то рекомендуется использовать протеолитические ферменты [5].

Таблетированные формы ферментов, которые ранее широко применялись, не продемонстрировали высокой эффективности. В настоящее время доказано, что их действие ограничивается кишечником, где они инактивируются, поэтому непрерывно ведется поиск более эффективных методов [6, 7].

Одним из наиболее эффективных препаратов, положительно влияющих на показатели эякулята при вискозипатии, считается Лонгидаза® [1]. Лонгидаза® – инновационный препарат с ферментативной протеолитической (гиалуронидазной) активностью пролонгированного действия, представляет собой конъюгат протеолитического фермента гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем группы производных N-оксида поли-1,4-этиленпиперазина. Лонгидаза® обладает всем спектром фармакологических свойств, присущих лекарственным средствам с гиалуронидазной активностью. Клинический эффект препарата Лонгидаза® значительно выше, чем эффект нативной гиалуронидазы. Конъюгация повышает устойчивость фермента к действию температуры и ингибиторов, увеличивает его активность и обеспечивает пролонгированное действие. Помимо этого в препарате сохраняются и фармакологические свойства носителя с хелатирующей, антиоксидантной, противовоспалительной активностью. Лонгидаза® способна связывать освобождающиеся при гидролизе гликозаминогликанов ионы железа – активаторы свободнорадикальных реакций, ингибиторы гиалуронидазы и стимуляторы синтеза колла-

гена и тем самым подавлять обратную реакцию, направленную на синтез компонентов соединительной ткани. Политропные свойства препарата Лонгидаза® реализуются в выраженном противомембранном действии, экспериментально доказанном биохимическими, гистологическими и электронно-микроскопическими исследованиями. Лонгидаза® хорошо переносится и не оказывает мутагенного и канцерогенного действия.

При парентеральном введении препарат быстро всасывается в системный кровоток и достигает максимальной концентрации в крови через 20–25 минут, быстро распределяясь в организме. Препарат проникает во все органы и ткани, в том числе проходит через гематоэнцефалический и гематоофтальмический барьер, не кумулирует [1]. Период полураспределения (альфа-фаза) – около 0,5 часа, период полувыведения при разных путях введения – от 42 до 84 часов. Выводится преимущественно почками. В организме гиалуро-

Одним из наиболее эффективных препаратов, положительно влияющих на показатели эякулята при вискозипатии, считается Лонгидаза®. Лонгидаза® – инновационный препарат с ферментативной протеолитической (гиалуронидазной) активностью пролонгированного действия. Препарат хорошо переносится и не оказывает мутагенного и канцерогенного действия

нидаза подвергается гидролизу, а носитель разрушает до низкомолекулярных соединений (олигомеров), которые выводятся почками.

Цель исследования

Определить лечебный эффект препарата Лонгидаза® у мужчин с идиопатической вискозипатией.

Таблица 1. Гормональный профиль пациентов до и после лечения (n = 26)

Показатель	Норма	До лечения	После лечения
Общий тестостерон, нмоль/л	8–38	26,5 ± 1,6	29,1 ± 2,3
Лютеинизирующий гормон, мЕД/мл	4–11	6,7 ± 0,3	7,1 ± 0,6
Фолликулостимулирующий гормон, мЕД/мл	1,5–12,4	7,4 ± 0,4	7,2 ± 0,5
Пролактин, мЕД/мл	58–475	355 ± 11,3	349 ± 12,4
Эстрадиол, пг/мл	15–71	35 ± 2,6	36 ± 2,1
Тиреотропный гормон, мкМЕ/мл	0,4–4,0	2,7 ± 0,03	2,5 ± 0,04

Таблица 2. Показатели эякулята пациентов до и после лечения (n = 26)

Показатель	Норма (ВОЗ, 2010)	До лечения	После лечения
Объем эякулята, мл	> 1,5	2,3 ± 0,22	2,3 ± 0,24
Вязкость эякулята, см	< 2	2,1 ± 0,05	0,6 ± 0,07*
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	> 15	65,5 ± 2,8	66,5 ± 2,4
Жизнеспособность, %	> 58	82,5 ± 2,1	82,8 ± 2,4
Общая подвижность, %	> 40	32,4 ± 2,9	61,7 ± 0,07*
Сперматозоиды с прогрессивным движением, %	> 32	23 ± 1,1	36 ± 2,9*
Сперматозоиды с нормальной морфологией, %	> 4	35 ± 2,8	36,7 ± 3,2
Концентрация лейкоцитов, млн/мл	0–1	1 ± 0,02	1 ± 0,01

* p < 0,05, различия достоверны.

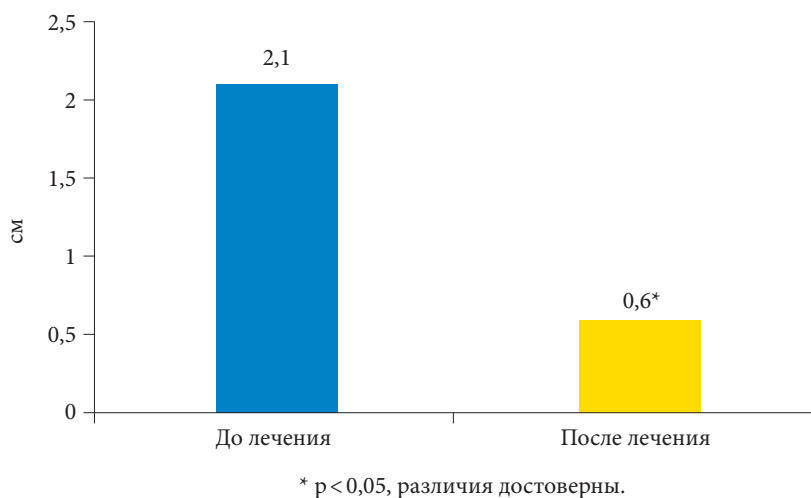


Рис. 1. Вязкость спермы до и после лечения

Материал и методы

В исследование включено 26 мужчин с нарушением фертильности идиопатического генеза в возрасте от 22 до 45 лет и длительностью заболевания не менее одного года. Средняя продолжительность бесплодия в браке составила $3,7 \pm 2,6$ года. Женский фактор бесплодия в браке исключен обследованием половых партнерш у гинеколога. Все испытуемые подписали информированное согласие на участие в исследовании. Сбор и анализ эякулята проводили в соответствии с рекомендациями Всемирной ор-

ганизации здравоохранения 2010 г. Всем пациентам были выполнены следующие методы обследования: спермограмма, оценка гормонального профиля, исследование инфекционного статуса, ультразвуковое исследование органов мошонки, простаты, анализ крови на антиспермальные антитела. Кроме того, все пациенты были консультированы генетиком. Диагностические обследования проводились до лечения и через 90 дней от начала лечения. Перед сдачей спермы для анализа в течение двух – пяти дней (в среднем три дня) мужчины

воздерживались от половой жизни, посещения бани и сауны, употребления алкоголя, приема лекарственных препаратов. Способ получения спермы для анализа – мастурбация. После проведенного обследования было назначено лечение: Лонгидаза® лиофилизат для приготовления раствора 3000 МЕ внутримышечно один раз в пять дней (всего десять инъекций), затем Лонгидаза® суппозитории 3000 МЕ ректально один раз в три дня (всего 15 суппозитория). Курс лечения составил 90 дней. Результаты исследований были обработаны общепринятыми методами. Проводился расчет числовых характеристик клинико-лабораторных показателей: среднего и его стандартной ошибки (для количественных нормально распределенных признаков), медианы и интерквартильных интервалов (для количественных показателей с отличным от нормального видом распределения), относительные частоты (для качественных данных). Разницу между средними значениями показателей считали значимой при $p < 0,05$.

Результаты

При исследовании гормонального профиля пациентов до и после лечения никаких пато-

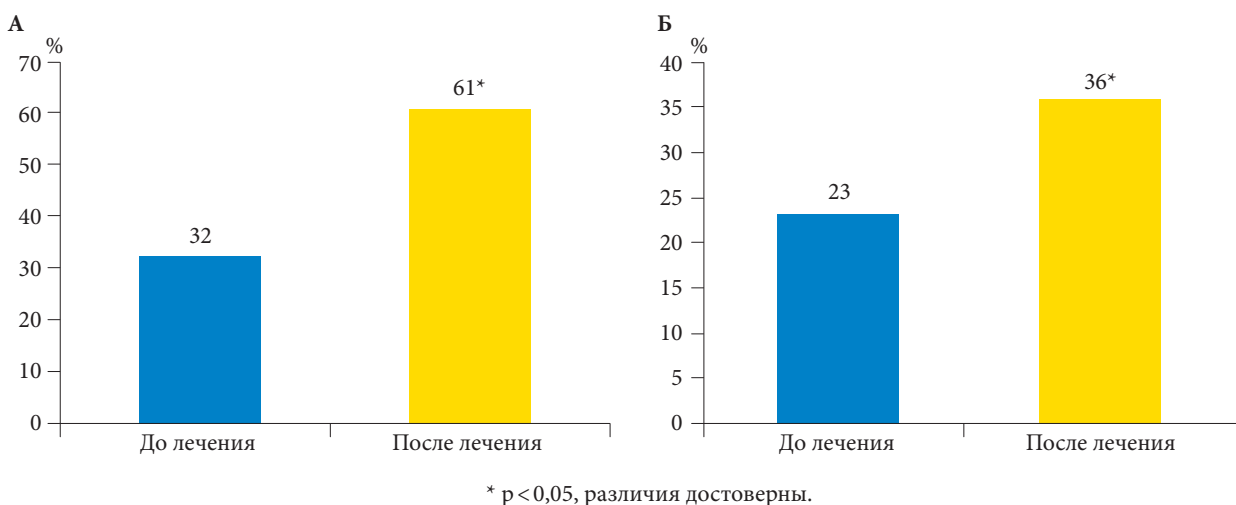


Рис. 2. Подвижность сперматозоидов до и после лечения: А – общая подвижность сперматозоидов, Б – количество сперматозоидов с прогрессивным движением



ЛОНГИДАЗА®

Бовгиалуронидаза азоксимер

**ТРОЙНОЕ
ДЕЙСТВИЕ
В ДЕЙСТВИИ¹**

ВОСПАЛЕНИЕ

**ОТЕК
ТКАНЕЙ**

ФИБРОЗ

3000 ME

НПО ПЕТРОВАКСФАРМ



ЛОНГИДАЗА®
Бовгиалуронидаза азоксимер

Суппозитории вагинальные и ректальные
20 суппозиториев

Гиперплазия соединительной ткани всегда сопровождает хронический простатит и лежит в основе его проявлений.² Фиброз нарушает микроциркуляцию в тканях, снижает проникновение антибактериальных препаратов в очаг инфекции, способствует хронизации воспаления. Лонгидаза® помогает решить проблемы простатита, воздействуя на все этапы патологического процесса: воспаление, отек, фиброз.¹

- СНИЖАЕТ ЧИСЛО РЕЦИДИВОВ ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТАТИТА В 2,8 РАЗА³
- ОБЕСПЕЧИВАЕТ ДЛИТЕЛЬНУЮ РЕМИССИЮ⁴
- УВЕЛИЧИВАЕТ КЛИНИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ НА 27,3%²
- УСИЛИВАЕТ ДЕЙСТВИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ* ДО 93,1%⁵

ПОРВАВ С ФИБРОЗОМ, СНИМИТЕ ПРОБЛЕМУ ПРОСТАТИТА¹⁻⁵

123022, Москва, ул. Красная Пресня, д. 22
Тел.: +7 (495) 730-75-45. Факс.: +7 (495) 730-75-60
e-mail: info@petrovax.ru, www.petrovax.ru,
www.longidaza.ru. Телефон горячей линии: +7 (495) 410-66-34

*этиологическое выздоровление (хламидии и/или микоплазмы после лечения методом ПЦР не обнаруживаются)



НПО
ПЕТРОВАКСФАРМ

Препараты будущего – сегодня

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Лонгидаза; 2. Зайцев А.В., Ходырева Л.А., Дударева А.А., Пушкарь Д.Ю. «Современный взгляд на применение ферментных препаратов у больных хроническим простатитом». Клиническая дерматология и венерология, № 3, 2016; 3. Ходырева Л.А., Дударева, А.А., Карпов В.. Лонгидаза в комплексной терапии хронического простатита; 4. Авдошин В.П., Михайликов Т.Г., Андрюхин М.И., Ольшанская Е.В., Пульбере С.А. « Оценка эффективности лечения больных хроническим простатитом препаратом Лонгидаза 3000 ME». Эффективная фармакотерапия в урологии № 4, 2010; 5. Баткаев Э.А., Урпин М.В. « Совершенствование комплексной терапии хронического бактериального простатита» «Вестник постдипломного медицинского образования» № 1, 2016;

Информация для специалистов. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией. Реклама. ЛСР — 002940/07 от 01.10.2007 г., ЛС — 000764 от 07.06.2010 г.



логических изменений выявлено не было (табл. 1).

Не обнаружено достоверных различий таких показателей, как количество, морфология сперматозоидов, количество лейкоцитов, клеток сперматогенеза, объем эякулята до лечения и через 90 дней от начала исследования (табл. 2).

У всех пациентов отмечалась повышенная вязкость спермы ($2,1 \pm 0,05$ см), а также снижение общей подвижности сперматозоидов ($32 \pm 2,9\%$) и количества сперматозоидов с прогрессив-

ным движением ($23 \pm 3,1\%$). При оценке спермограммы через 90 дней от начала лечения отмечено значительное снижение вязкости спермы – более чем в три раза ($0,6 \pm 0,07$ см) (рис. 1). Наблюдалось достоверное увеличение общей подвижности сперматозоидов ($61 \pm 3,1\%$) и количества сперматозоидов с прогрессивным движением ($36 \pm 2,9\%$) (рис. 2).

Эффективность лечения препаратом Лонгидаза® подтверждает количество зачатий в браке в течение первого года после ле-

чения – у девяти (34,6%) пациентов, что, на наш взгляд, достаточно высокий показатель.

Заключение

Полученные результаты позволяют рекомендовать препарат Лонгидаза® пациентам с мужским бесплодием, сочетающимся с идиопатической вискозитацией, в связи с положительным влиянием препарата на вязкость эякулята и подвижность сперматозоидов, что может увеличивать вероятность зачатия в браке. ☺

Литература

1. Почерников Д.Г., Винокуров Е.Ю., Стрельников А.И., Яковлева Л.В. Опыт лечения аутоиммунного мужского бесплодия у пациентов с хроническим простатитом категории 4 // Урология. 2014. № 6. С. 75–81.
2. Урология. Национальное руководство / под ред. Н.А. Лопаткина. М.: ГЭОТАР-медиа, 2013.
3. Тиктинский О.Л., Михайличенко В.В. Андрология. СПб.: Медиа пресс, 1999.
4. Щеплев П.А., Аполихин О.И. Мужское бесплодие. Обсуждение консенсуса // Вестник репродуктивного здоровья. 2010. № 3–4. С. 37–44.
5. Почерников Д.Г., Стрельников А.И., Винокуров Е.Ю., Красовская В.П. Результаты консервативного лечения аутоиммунного бесплодия у мужчин // Российский иммунологический журнал. 2012. Т. 6. С. 140–141.
6. Божедомов В.А., Николаева М.А., Ушакова И.В. и др. Этиология аутоиммунного мужского бесплодия // Акушерство и гинекология. 2013. № 2. С. 68–76.
7. Почерников Д.Г., Стрельников А.И., Шабаев Г.Л., Винокуров Е.Ю. Распространенность аутоиммунного бесплодия у мужчин в Ивановском регионе // Андрология и генитальная хирургия. 2009. № 2. С. 101.

Use of the Drug Longidaze® in the Treatment of Men with Idiopathic Viscosity

A.I. Neimark, B.A. Neimark, N.A. Nozdrachev, P.A. Oberemok, D.O. Arhipov

Altai State Medical University, Barnaul

Contact person: Nikolay Aleksandrovich Nozdrachev, nozdrachevuro@mail.ru

Relevance. Increased viscosity of sperm (viscosity) is a common pathology affecting the probability of conception, because of the prevention of the sperm movement. If the reason of viscosity determined, the identified disease is being medicated. If there are no obvious reasons for the increase of sperm viscosity (more than a third of patients has idiopathic form of viscosity), then it is recommended to use proteolytic enzymes.

Purpose. To determine the therapeutic effect of the drug Longidaze® in patients with idiopathic viscosities.

Materials and Methods. The study included 26 men with fertility disorders of idiopathic genesis of 22–45 years old and the disease duration of at least one year. The average duration of infertility in marriage is 3.7 ± 2.6 years. The female factor of infertility in marriage was excluded by examination of sexual partners at the gynecologist. Patients underwent examination, after which the treatment was prescribed: lyophilizate of Longidaze® for the preparation of 3000 IU solution intramuscularly once every five days (a total of ten injections), then the suppository of Longidaze® 3000 IU rectally once every three days (a total of 15 suppositories). The duration of treatment is 90 days.

Results and Discussion. During the examination, there was an increased viscosity of sperm in all examined men; in addition, there was a decrease in sperm motility and the number of sperm with progressive movement. In spermogram assessment in 90 days from the start of treatment a significant decrease in sperm viscosity and a significant increase in sperm motility was noticed. The changes above were estimated as the proteolytic activity of the drug Longidaze®.

Conclusions. The proteolytic activity of the drug Longidaze® idiopathic viscosity was proved. Drug Longidaze® can be recommended to patients with male infertility, combined with idiopathic viscosities.

Key words: viscosity, infertility, semen analysis, Longidaze, ejaculate



IV РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

3-5 ОКТЯБРЯ 2018 | МОСКВА | ВДНХ, ПАВИЛЬОН 75

8000 СЛУШАТЕЛЕЙ

Более **300 ДОКЛАДЧИКОВ** российских и иностранных
Более **150 КОМПАНИЙ-УЧАСТНИКОВ** – ведущих российских
и зарубежных производителей и поставщиков лабораторного
оборудования и расходных материалов
Свыше **50 НАУЧНЫХ СЕКЦИЙ**

ТРАДИЦИОННЫЕ ФОРУМЫ

- День сепсиса
- Клиническая цитология
- Этиология, диагностика и профилактика инфекционных заболеваний
- Лабораторная диагностика социально значимых инфекций
- Обращение медицинских изделий in vitro
- Экономика и организация лабораторной службы
- Медицина 5П
- Молекулярно-генетическая лабораторная диагностика в онкологии

НОВЫЕ ТЕМАТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ

- Цифровая медицина. Big data и системы поддержки врачебных решений
- Стандартизация и гармонизация – путь к сопоставимости результатов исследований. Где мы сейчас?
- Хромато-масс-спектрометрия – ключ к решению сложных диагностических задач
- Мужское здоровье и новые маркеры в клинической практике уролога

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ КОНФЕРЕНЦИИ

Лабораторная диагностика в клинической практике:

- Кардиология
- Эндокринология
- Гематология
- Урология
- Дерматовенерология
- Орфанные заболевания

IV МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСТАВКА «ЛАБОРАТОРНЫЙ ГОРОД»

- ПОСТЕРНАЯ ЗОНА
- ГАЛЕРЕЯ ART LAB – специальные арт-зоны (музей, художественные выставки)
- ФОТОВЫСТАВКА «Израиль глазами российских лабораторных работников», «Лабораторный город и его жители»
- МУЗЫКА И ИСКУССТВО

СПЕЦИАЛЬНЫЕ ПРОЕКТЫ

- ДЕНЬ ИЗРАИЛЯ
- ПРЕМИЯ В ОБЛАСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ им. В. В. МЕНЬШИКОВА
- КОНКУРС ДЛЯ ЖУРНАЛИСТОВ «СПЕКТР»



реклама

ОРГКОМИТЕТ:
АССОЦИАЦИЯ «ФЛМ»



+7 (499) 348-21-06
congress@fedlab.ru
www.congress.fedlab.ru





¹ Клиника профессора
Калинченко, Москва

² Российский
университет дружбы
народов, Москва

Роль окислительного стресса в патогенезе андрологических заболеваний. Тиоктовая (альфа-липоевая) кислота – новые грани фармакотерапевтических опций в современной андрологической практике

И.А. Тюзиков¹, С.Ю. Калинин^{1, 2}, Л.О. Ворслов^{1, 2}, Ю.А. Тишова^{1, 2}

Адрес для переписки: Игорь Адамович Тюзиков, phoenix-67@list.ru

В обзорной статье на основе фундаментальных теорий старения рассмотрены ключевые молекулярно-клеточные механизмы окислительного стресса – одного из универсальных патофизиологических механизмов биологического старения и патогенеза подавляющего большинства заболеваний, включая андрологические. Роль окислительного стресса в патогенезе андрологических заболеваний прослежена на примере наиболее распространенных из них: мужского бесплодия, опухолевых заболеваний и заболеваний предстательной железы. Представлены краткий обзор и классификация антиоксидантов, потенциально эффективных для коррекции окислительного стресса в рамках комплексной фармакотерапии андрологических заболеваний.

На примере препарата Эспа-Липон дана подробная биохимическая и фармакологическая характеристика тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты – мощного эндогенного антиоксиданта с целым спектром уникальных и достоверно доказанных физиологических эффектов, которые обуславливают насущную клиническую необходимость включения препаратов альфа-липоевой кислоты в комплексную фармакотерапию рассмотренных в статье андрологических нарушений.

Ключевые слова: окислительный стресс, андрологические заболевания, антиоксиданты, тиоктовая (альфа-липоевая) кислота, мужское бесплодие, канцерогенез, заболевания предстательной железы, фармакотерапия

Введение

В настоящее время и в мире, и в России отмечаются существенный рост и омоложение заболеваний мужской мочеполовой сферы, которые традиционно составляют

предмет изучения такой междисциплинарной медицинской специальности, как андрология. Так, согласно официальной статистике, в среднем по РФ в 2014 г. показатель числа пациентов с забо-

леваниями мочеполовой системы достиг 11 655,0 на 100 тыс. населения, тогда как в 2002 г. он равнялся 8 675,6 (+34,3%) [1]. Показатель числа пациентов с заболеваниями предстательной железы в среднем по РФ в 2014 г. составил 2565,2 на 100 тыс. взрослого мужского населения, тогда как в 2002 г. он равнялся 1408,5 (+89,2%) [1]. В 2014 г. в РФ зарегистрировано 36 003 пациента с мужским бесплодием, тогда как в 2002 г. их было 22 456 (+60,3%). В среднем по РФ в 2014 г. показатель числа пациентов с мужским бесплодием составил 67,6 на 100 тыс. взрослого мужского населения, тогда как в 2002 г. – 44,1. Заболеваемость злокачественными новообразованиями предстательной железы за эти 12 лет увеличилась с 19,84 до 54,94 на 100 тыс. мужского населения (+176,9%), злокачественными новообразованиями яичка – с 1,78 до 2,17 (+21,9%), а злокачественными новообразованиями полового члена – с 0,58 до 0,82 на 100 тыс. мужского населения [1]. Таким образом, повышение качества диагностики, внедрение новых диагностических методов, с одной стороны, а также недостаточно эффективная система профилактики заболеваний на фоне увеличения доли пожилого населения в РФ, с другой, закономерно обусловили рост андроло-



гической заболеваемости, регистрируемый на протяжении периода 2002–2014 гг.

Одновременно на фоне существенного роста андрологической заболеваемости клиницисты все чаще сталкиваются с негативной ситуацией, когда разработанные ведущими мировыми экспертами и применяемые десятилетиями схемы стандартной фармакотерапии конкретных андрологических нозологий с течением времени теряют эффективность. Этот феномен в определенной степени отражает эволюцию клинического портрета пациента-мужчины XXI в.: ухудшение общего состояния здоровья, прогрессирующее с возрастом и неминуемо негативно влияющее на андрологическое здоровье. Что делать в этих условиях? Следует отойти от универсальных, стандартных для всех пациентов схем фармакотерапии. Необходимо планировать диагностику и фармакотерапию андрологических заболеваний, основываясь на комплексном интегративном и междисциплинарном подходе в каждом конкретном случае. Это обеспечит персонализированный характер лечебно-диагностических мероприятий. Пришло время более широкого использования достижений фундаментальной науки, объясняющей общие универсальные механизмы биологического старения, с тем чтобы взять на вооружение современные фармакотерапевтические антивозрастные стратегии для более успешного решения проблемы андрологических заболеваний, в большинстве случаев связанных с возрастом.

Сегодня сформулировано около 300 различных теорий старения. Среди них наибольший научно-практический интерес представляют три теории, поскольку они позволяют разработать и предложить для клинической практики конкретные фармакотерапевтические опции для патогенетической коррекции патофизиологических процессов, характерных для подавляющего большинства заболеваний человека:

- 1) теломеразная теория, обосновывающая целесообразность назначения новой группы препаратов – активаторов теломеразы [2];
- 2) эндокринологическая (элевационная) теория В.М. Дильмана, согласно которой одним из эффективных средств профилактики рака и продления жизни может быть поддержание гормонов (прежде всего половых) в организме человека на уровне 20–25-летнего возраста [3];
- 3) свободнорадикальная теория (теория окислительного стресса), обосновывающая ключевую роль окислительного стресса в патогенезе большинства заболеваний и обуславливающая необходимость применения специальных препаратов – антиоксидантов [4].

Теорию свободных радикалов впервые сформулировал в 1950-х гг. D. Harman. Он выдвинул гипотезу о неких общих механизмах, которые модифицируются генетическими и негенетическими факторами, приводящими к аккумуляции эндогенных активных молекул – свободных радикалов кислорода во всех клетках человеческого организма в связи с возрастом и старением [4]. К теории D. Harman вернулись в 1972 г., когда в качестве возможных локусов свободнорадикального окисления стали рассматриваться митохондрии. Было постулировано, что продолжительность жизни зависит именно от скорости свободнорадикального повреждения митохондрий. Усиление с возрастом окислительного стресса приводит к нарушению баланса между продукцией свободных радикалов и антиоксидантной защитой организма [5]. При этом окислительный стресс поражает практически все структуры организма, включая ДНК, белки и липиды [6]. Есть данные о том, что окислительный стресс может быть важным фактором, приводящим к развитию новых соматических мутаций, что позволило в 1998 г. сформулировать еще одну дочернюю теорию старения – теорию соматических

мутаций. Она объясняет старение как следствие приобретения в течение жизни на фоне окислительного стресса различных мутаций соматических клеток организма, нарушающих их биологические процессы и ускоряющих клеточную деграцию и смерть [7]. Выявление свободных радикалов как промоторов процессов старения позволило прийти к мысли о том, что их инактивация или полная блокада (коррекция избыточных реакций окисления, или окислительного стресса) может быть патогенетической основой для эффективной терапии большинства заболеваний человека, включая андрологические заболевания [8, 9].

Общие молекулярно-клеточные механизмы окислительного стресса

Окислительно-восстановительные реакции, или редокс-реакции (англ. *redox*, от *reduction-oxidation* – восстановление – окисление), – встречно-параллельные химические реакции. Они протекают с изменением степеней окисления атомов, входящих в состав реагирующих веществ (или ионов веществ). Изменение реализуется путем перераспределения электронов между атомом-окислителем (акцептором) и атомом-восстановителем (донором), которые являются неотъемлемым атрибутом нормальной биохимии любой здоровой клетки. Поскольку организм человека – аэробная (нуждающаяся в кислороде) система, то именно кислород выступает ключевым окислителем в ходе клеточных окислительно-восстановительных реакций. Около 95% всего потребляемого кислорода в клетке восстанавливается в митохондриях до воды в процессе дыхания и синтеза клеткой энергии (в виде аденозинтрифосфата). Оставшиеся 5% в результате различных окислительно-восстановительных реакций неизбежно превращаются в активные формы кислорода и азота, которые обозначают общим термином «свободные радикалы» [10]. Таким образом, в норме подавляющее

Урология



большинство биохимических процессов в клетках, протекающих в аэробных условиях, сопряжено с естественным образованием свободных радикалов в ходе физиологических окислительно-восстановительных реакций [11]. Однако одни из свободных радикалов (первичные свободные радикалы) постоянно образуются в процессе жизнедеятельности организма и для него «полезны», поскольку участвуют в целом спектре необходимых для нормальной жизнедеятельности физиологических реакций:

- регуляции клеточных процессов (клеточное деление, дыхание) через зависимый от активных форм кислорода сигналинг;
- обеспечении бактерицидного и онкостатического эффекта;
- активации иммунных реакций лейкоцитов;
- оказании противовоспалительного системного и локального ответа и т.д. [12].

Среди наиболее значимых для организма «физиологических» первичных свободных радикалов – супероксидный анион-радикал (O_2^-), гидроксильный радикал ($\cdot OH$), перекись водорода (H_2O_2), синглетный кислород (1O_2), гипохлорная кислота ($HOCl$), оксид азота (NO), пероксинитрит ($ONOO^-$) [12]. Вторичные свободные радикалы, в отличие от первичных, не выполняют физиологически полезных функций. Напротив, они оказывают деструктивное влияние на клеточные структуры, стремясь отнять электроны у «полноценных» молекул, вследствие чего «пострадавшая» молекула сама становится слабым (третичным) свободным радикалом [12].

Для защиты от образующихся в процессе жизнедеятельности свободных радикалов (эндогенных) и свободных радикалов, поступающих извне (экзогенных), клетки имеют особую систему, инактивирующую синтез и негативные эффекты свободных радикалов, – антиоксидантную. Эта система образована низкомолекулярными антиоксидантами

и специализированными антиоксидантными ферментами [12]. К ключевым антиоксидантным ферментам относятся ферменты специализированной ферментной системы, в которую входят супероксид-дисмутаза, каталаза и глутатион-пероксидаза, находящиеся в большом количестве в митохондриях. Эти ферменты первыми начинают катализировать биохимические реакции инактивации свободных радикалов, в результате которых свободные радикалы и перекиси превращаются в неактивные соединения [12]. Кроме того, существуют многочисленные клеточные неспециализированные ферментные системы инактивации свободных радикалов, представленные низкомолекулярными антиоксидантами – витаминами А, Е, К, С, D, стероидными гормонами, флавоноидами, полифенолами (витамином Р, коэнзимом Q_{10} , или убихиноном), тиол-дисульфидной системой на основе глутатиона (в частности, альфа-липоевой, или тиоктовой, кислотой – АЛК), ароматическими соединениями, мочевой кислотой, таурином, карнозином, ацетил-L-карнитином, L-ацетилцистеином, естественными хелаторами ионами железа, цинка, селена, марганца, хрома и др. [13, 14].

В норме в организме здорового человека всегда соблюдается принцип «золотого треугольника окислительного баланса», согласно которому только динамическое равновесие между уровнем продукции свободных радикалов, активностью антиоксидантной системы защиты и нормальным функционированием трансмиссивных (передающих биологические сигналы) биомолекул может обеспечить биологическую безопасность клетки и всего организма в целом [15]. При нарушении «золотого треугольника окислительного баланса» (гиперпродукции и/или избыточном поступлении в организм свободных радикалов в сочетании с недостаточной скоростью их инактивации вследствие дефицита, или истощения защитных механизмов антиок-

сидантной системы защиты, или сочетания всех перечисленных патологических процессов) физиологичность протекания окислительно-восстановительных реакций, характерная для здоровой клетки, исчезает. Это сопровождается потерей контроля над метаболизмом свободных радикалов, приводит к каскадному и неконтролируемому их увеличению в клетке и организме, что получило название «патологический окислительный стресс» [15].

Избыточный (или патологический) окислительный стресс поражает практически все структуры организма, включая ДНК, белки и липиды мембран. На клеточно-тканевом уровне он проявляется различными нарушениями гомеостаза:

- дисбалансом между про- и противовоспалительными цитокинами (хроническим системным субклиническим асептическим воспалением);
- ишемией (эндотелиальной дисфункцией);
- гипоксией (мембранопатиями вследствие активации перекисного окисления липидов мембран клеток);
- нарушением клеточной рецепции и перцепции (арефлексией и гипорефлексией клетки);
- вегетативно-медиаторной дисфункцией клетки (нарушениями обмена биогенных аминов);
- энергетическими и метаболическими нарушениями (митохондриальная дисфункция);
- нарушениями теломеразной активности хромосом клеток.

Накопление в клетке недоокисленных продуктов деградации белков и липидов приводит к выраженным нарушениям клеточного редокс-потенциала (окислительно-восстановительного потенциала клеточных мембран), что нарушает процессы поступления в клетку веществ, необходимых для ее нормального функционирования, и процессы выведения продуктов распада. Клетка закисляется, так как развивается внутриклеточный метаболический ацидоз (происходит сдвиг рН цитоплазмы клетки



в кислую сторону за счет накопления в ней недоокисленных продуктов распада), усугубляющий и без того тяжелую клеточную дисфункцию, которая заканчивается ускорением апоптоза и гибелью клетки или ее перерождением (начальные стадии канцерогенеза) (рис. 1) [16, 17].

В настоящее время окислительный стресс рассматривается как один из фундаментальных универсальных механизмов подавляющего большинства заболеваний современного человека, включая сердечно-сосудистые, нейродегенеративные, дерматологические, онкологические, метаболические, костно-мышечные, репродуктивные и целый ряд других нарушений как у мужчин, так и женщин. Важно также понимать, что усиление клеточного окислительного стресса неизбежно происходит с возрастом, что способно ускорить процессы биологического клеточного и системного старения и индуцировать раннее развитие и существенное «омоложение» всего спектра возраст-ассоциированных заболеваний (рис. 2) [16]. Большинство клеток нашего организма именно благодаря антиоксидантной системе защиты способны переносить умеренный окислительный стресс. Кроме того, они могут повысить активность системы в ответ на усиление окислительного стресса. Истощение защитных антиоксидантных механизмов клетки происходит при длительном влиянии окислительного стресса, поэтому рано или поздно неконтролируемые реакции свободнорадикального окисления, даже невыраженные, но длительно персистирующие, потенциально способны привести к клеточному апоптозу и смерти клетки. При любом окислительном стрессе самым первым нарушается метаболизм и синтез энергии в высокоспециализированных и потому наиболее энергопотребляющих клетках, которые крайне чувствительны даже к минимальным энергетическим нарушениям и рН-дисбалансу. К ним относятся нейроны (нервная система и ана-

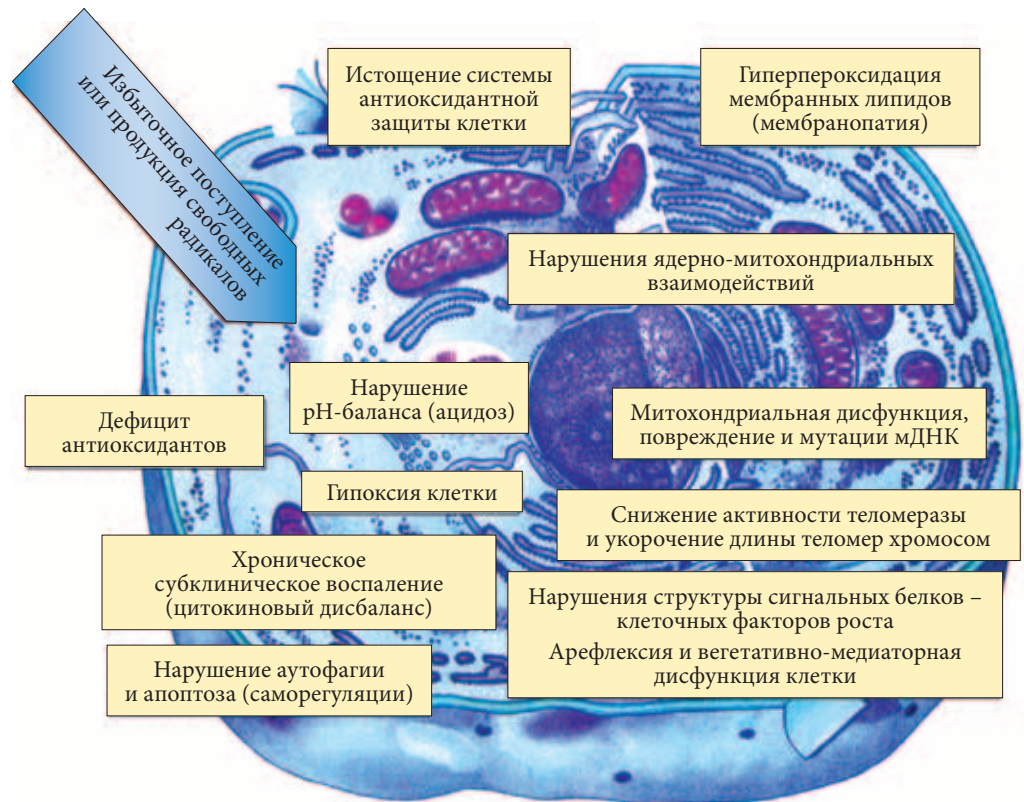


Рис. 1. Общие (универсальные) клеточно-молекулярные механизмы окислительного стресса

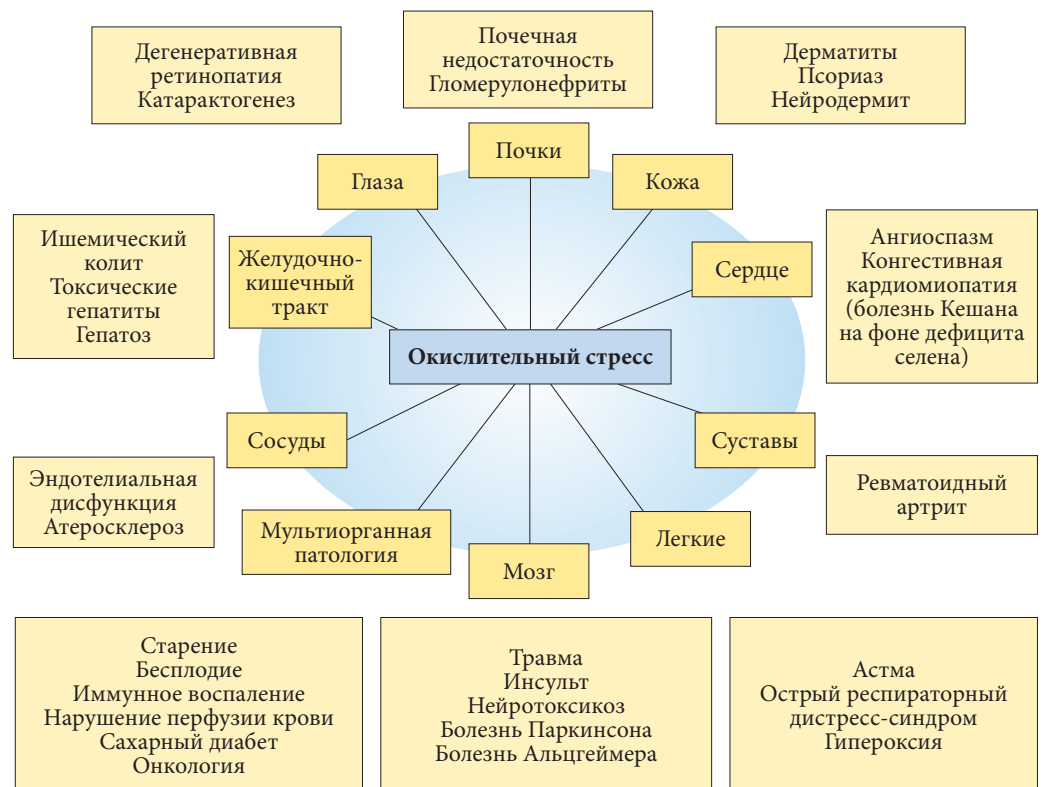


Рис. 2. Последствия патологического окислительного стресса



лизаторы), миоциты, включая кардиомиоциты (мышечная система), половые клетки (репродуктивная система), а также быстро обновляющиеся клетки крови и кожи [18].

Антиоксиданты: определение и классификация

Для эффективного фармакологического управления патологическими клеточными реакциями, лежащими в основе окислительного стресса, широко используются лекарственные препараты, объединенные под общим названием «антиоксиданты». Антиоксиданты (или антиокислители) – вещества, которые ингибируют реакции окисления. Антиоксидантами могут быть многочисленные химические вещества, в том числе естественные продукты деятельности организма, и питательные вещества, поступающие с пищей, которые нейтрализуют окислительное действие свободных радикалов и других вредных веществ [19]. Антиоксиданты – специфическая группа химических веществ различного химического строения, обладающих общим свойством – способностью связывать свободные радикалы (активные формы кислорода) и замедлять патологически избыточные окислительно-восстановительные реакции. Среди основных показаний к применению антиоксидантов в медицине – избыточно активированные процессы свободнорадикального окисления, сопровождающие различную патологию. Однако доказательств эффективности антиоксидантов при этих процессах, основанных на результатах хорошо спланированных клинических исследований, пока недостаточно. Выбор конкретных препаратов, точные показания и противопоказания к их использованию пока не до конца разработаны и требуют дальнейших экспериментальных и клинических исследований.

Существует много классификаций антиоксидантов, но в клинической практике наиболее удобна классификация, основанная на преиму-

щественных механизмах действия веществ с антиоксидантными эффектами [12, 13].

1. Антирадикальные средства («скэвенджеры»). Механизм действия заключается в непосредственном взаимодействии данных препаратов со свободными радикалами с их последующей нейтрализацией:

- а) эндогенные соединения. Наиболее важные из них альфа-токоферол (витамин Е), бета-каротин (провитамин А), ретинол (витамин А), кислота аскорбиновая (витамин С), тиолы (глутатион восстановленный, АЛК, N-ацетилцистеин), L-карнозин, убихинон (кофермент Q₁₀). Кроме того, выраженной антиоксидантной активностью обладают и другие компоненты антиоксидантной системы защиты, такие как билирубин, тиолы (глутатион, АЛК, тиоредоксин, НАДФ и НАДН, мочевая кислота, ионы металлов (меди, цинка, магния, железа, селена, хрома, марганца, молибдена), тиоредоксинпероксидаза, металл-связывающие белки (альбумин и церулоплазмин (медь), металлотронеин, ферритин, миоглобин и трансферрин (железо)), пищевые полифенолы (в том числе флавоноиды, флавоны, флавонолы и проантоцианидины). В норме высокой антиоксидантной активностью обладают неспециализированные неферментные системы организма, связанные с гормонами (мелатонином, стероидными гормонами и витамином D) [20];
- б) синтетические препараты (ионол, тиофан, N-ацетилцистеин, пробукол, сукцинобукол (AGI-1067), диметилсульфоксид, тирилазад мезилат, метилэтилпиридинол, полидигидроксибензилтиосульфат натрия, пентагидроксипентилнафтохинон, церовин (NXY-059)).

2. Антиоксидантные ферменты и их активаторы. Механизм действия заключается в повышении активности естественных ферментов антиоксидантной системы защиты:

а) препараты супероксиддисмутазы (Эрисод, Орготеин (Пероксинорм));

б) препараты ферроксидазы церулоплазмина (Церулоплазмин);

в) активаторы антиоксидантных ферментов (натрия селенит – Селеназа).

3. Блокаторы образования свободных радикалов (аллопуринол, оксипуринол, антигипоксанты). Механизм действия заключается в способности блокировать процесс избыточного образования свободных радикалов.

Вторичная антиоксидантная активность характерна для всех антигипоксантов, поскольку эти препараты при гипоксии предотвращают или уменьшают образование свободных радикалов, нормализуя функции митохондрий (уменьшается накопление высокоактивных форм кислорода) и оказывая энергостабилизирующее действие (предотвращается распад и усиливается ресинтез антиоксидантных ферментов, уменьшается разрушение фосфолипидов как источников субстратов для перекисного окисления) [12, 13]. Во многих ситуациях использование антиоксидантной активности антигипоксантов рациональнее, чем применение антиоксидантов, поскольку профилактика заболевания (в данном случае предотвращение образования свободных радикалов антигипоксантами) обычно эффективнее его лечения (нейтрализации образовавшихся радикалов антиоксидантами). Однако в случаях тяжелого окислительного стресса приходится комбинировать антиоксиданты и антигипоксанты для более быстрой стабилизации окислительного статуса клетки и организма в целом, поскольку нарушение статуса потенциально опасно с точки зрения высокого риска летального исхода [12, 13].

Антиоксиданты также делятся на два больших подкласса в зависимости от того, растворяются они в воде (гидрофильные) или липидах (липофильные). Водорастворимые антиоксиданты окисляются в цитозоле клетки и плазме крови, в то время как



жирорастворимые антиоксиданты защищают клеточные мембраны от перекисного окисления липидов на поверхности [13]. Различные антиоксиданты присутствуют в широком диапазоне концентраций в жидкостях и тканях организма, при этом некоторые (глутатион или убихинон) в основном локализируются внутри клеток, тогда как другие (мочевая кислота) распределены более равномерно [12, 13].

Сегодня в клинической практике используется огромное количество различных препаратов с антиоксидантной активностью. Однако наибольший интерес представляют так называемые эндогенные (естественные) антиоксидантные молекулы, которые ежедневно «работают» в каждой клетке нашего организма и поэтому не являются для него чужеродными химическими соединениями. Клиническая ценность такого естественного антиоксиданта повышается, если его молекула одновременно и гидро-, и липофильна, что позволяет оказывать антиоксидантные эффекты как внутри клетки, так и в межклеточном пространстве. В этой связи научно-практический интерес исследователей и клиницистов сегодня привлекает одно из наиболее важных эндогенных веществ из группы тиолов, составляющее неспециализированный неферментный компонент естественной антиоксидантной системы защиты клеток, – АЛК. Она изначально была известна как незаменимый биохимический кофактор для митохондриальных ферментов. Исследования последних десятилетий показали, что АЛК и активный промежуточный продукт ее обмена – дигидролипоевая кислота – мощные антиоксиданты, поэтому приблизительно с 1980-х гг. большинство исследователей признают АЛК одним из самых мощных естественных антиоксидантов [21–23].

Особенности биосинтеза АЛК и потребность в ней организма

АЛК впервые была выделена в 1948 г. из клеток аэробных организмов, а в 1951 г. также получена из бычьей печени [24]. С хими-

Таблица 1. Содержание АЛК в некоторых продуктах питания

Пищевые продукты	Содержание АЛК, мкг/кг
Субпродукты (печень, почки, сердце)	Более 1000
Молоко	900
Говядина	725
Рис	220
Капуста белокочанная	115

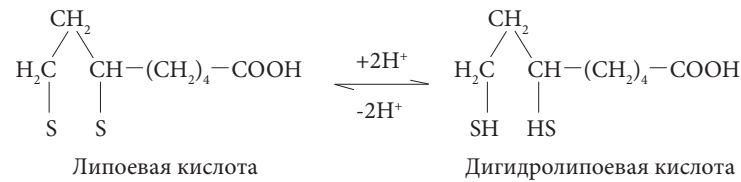


Рис. 3. Динамическая система «альфа-липоевая – дигидролипоевая кислота»

ческой точки зрения АЛК состоит из восьми атомов углерода и двух атомов серы и является 1,2-дигиолан-3-пентановой кислотой [24]. АЛК изначально носила название «витамин N», что подчеркивало ее незаменимость и важность для функции нервной ткани (витамины – незаменимые вещества, поступающие с пищей, N – «невро») [25, 26]. Однако по химической структуре АЛК не витамин, к тому же она в определенном количестве образуется в организме (например, показана способность *Escherichia coli* к синтезу АЛК), что не позволяет отнести АЛК к абсолютно незаменимым органическим кислотам [27]. В соответствии с современным уровнем знаний АЛК классифицируют как витаминоид. Ее биосинтез может осуществляться не только в клетках бактерий и растений, но и в клетках высших организмов, в том числе в организме человека, где она составляет единую динамическую биохимическую систему с главным активным промежуточным метаболитом – дигидролипоевой кислотой (рис. 3) [27].

Адекватный и достаточный синтез эндогенной АЛК у человека происходит в среднем до 25–30 лет, а в дальнейшем он существенно снижается, что связано в частности с приобретаемым к данному

возрасту дисбиозом кишечника (его нормальная микробиота принимает активное участие в синтезе АЛК) [28]. После 30 лет практически единственным источником АЛК для организма становятся продукты питания, в состав которых входит, как правило, R-АЛК. Развивающийся с возрастом у подавляющего большинства людей эндогенный дефицит АЛК возникает из-за того, что актуальный для других веществ (витаминов группы B, пантотеновой кислоты и др.) алиментарный способ поступления необходимых доз АЛК невозможен, так как ее содержание в продуктах питания крайне низкое (табл. 1) [22]. Например, концентрация АЛК в говяжьей печени составляет всего 10 мг/30 г [23, 29]. Кроме того, во всасывании АЛК в энтероцитах кишечника значительную роль играет состав рациона питания. Определена зависимость между количеством потребляемых углеводов и количеством всосавшейся в системный кровоток АЛК: чем больше углеводов, тем хуже усваиваются жирорастворимые витамины и целый ряд аминокислот и органических кислот, в частности АЛК. Углеводы выступают в роли своеобразной губки, которая «впитывает» активные соединения и в неизменном виде выводит их из организма, пре-

Урология



допределяя возможность развития эндогенного дефицита необходимых для организма веществ (в том числе АЛК) даже при нормальном содержании их в продуктах питания [28, 30].

Таким образом, если у детей, подростков и молодых людей до 25–30 лет синтез эндогенной АЛК в большинстве случаев сохраняется, то у взрослых старше 30 лет высока вероятность развития дефицита эндогенной АЛК (даже при употреблении продуктов, содержащих АЛК). Следовательно, необходимо компенсировать развивающийся возрастной дефицит эндогенной АЛК за счет постоянного пожизненного приема ее препаратов, поскольку физиологические эффекты АЛК крайне важны для нормального функционирования подавляющего большинства клеток организма [22, 23, 31].

Суточная потребность в АЛК, согласно имеющимся данным литературы:

- во взрослом возрасте при нормальном здоровье – 25–50 мг/сут;
- в детском и подростковом возрасте – 12,5–25 мг/сут;
- в период беременности и лактации (с осторожностью и после консультации с врачом) – до 75–100 мг/сут;
- при различных заболеваниях, усиленных тренировках – до 75–1200 мг/сут [32].

В РФ нормы суточного потребления АЛК были впервые введены в 2008 г., и они составляют не менее 30 мг/сут для взрослых людей [33].

Вместе с тем в более высокой суточной дозе АЛК нуждаются как здоровые, так и больные люди в следующих случаях:

- профессиональные занятия спортом (200–600 мг/сут);
- контакт по работе с ядами и радиоактивными веществами;
- потребление большого количества протеинов;
- нахождение в течение длительного времени в холодных помещениях или зимой на улице;
- активная умственная работа или необходимость профилак-

тики нейродегенеративных заболеваний (до 600 мг/сут);

- состояние после тяжелых нервных расстройств, стрессов;
- сахарный диабет с диабетической полиневропатией (в среднем 600–1200 мг/сут, максимум до 1800 мг/сут);
- ожирение;
- окислительный стресс на фоне любого тяжелого психосоматического заболевания (до 600–1200 мг/сут в разных случаях) [32].

Клинические аспекты фармакологии АЛК

Практически сразу после установления химической структуры АЛК в 1951 г. были проведены первые испытания, а клиническое применение АЛК в медицине началось в 1970 г. [30]. Ранние исследования по использованию АЛК проводились на фоне недостаточного представления о механизмах ее действия и касались главным образом липидного и углеводного обменов [34]. Сегодня достоверно известно, что АЛК действительно играет чрезвычайно важную роль в утилизации сахаров и жировом обмене, поддерживая нормальный уровень клеточного энергетического обмена. Это отражено в многочисленных исследованиях и метаанализах [35–38]. Доказано, что АЛК защищает группы системы транспортеров глюкозы, что в свою очередь приводит к улучшению инсулинзависимой утилизации глюкозы клетками [39]. В экспериментальных исследованиях введение АЛК уменьшало размеры атеросклеротических бляшек в брюшной аорте, что сопровождалось снижением содержания жировых и воспалительных клеток в стенке аорты. Кроме того, АЛК улучшает сосудистую реакцию на ангиотензин II, ацетилхолин и инсулин [40, 41]. Доказано позитивное воздействие АЛК на эндотелиальную функцию, реализующееся через влияние на противовоспалительные и антитромботические механизмы повреждения сосудистой стенки [42, 43].

В настоящее время хорошо известны и доказаны мощные нейропротективные эффекты АЛК, которая защищает клетки нервной системы при окислительных и воспалительных процессах, способствуя улучшению энергетического обмена в нейронах [44]. Так, АЛК ингибирует миграцию Т-клеток в структуре центральной нервной системы, возможно, за счет активации циклического аденозинмонофосфата, обладающего иммуносупрессивным эффектом. АЛК может подавлять активность клеток, определяющих иммунный ответ, путем ингибирования в них интерлейкинов и стимуляции циклического аденозинмонофосфата [45, 46].

Нейропротективные возможности АЛК реализуются за счет улучшения функции митохондрий нейронов – одних из самых энергопотребляющих клеток организма, а потому крайне чувствительных к любым, даже незначительным метаболическим нарушениям. АЛК увеличивает в головном мозге продукцию ацетилхолина за счет активации холинацетилтрансферазы и увеличения продукции ацетил-коэнзима А, входящего в состав карнитинового челночной системы митохондрий. В результате уменьшается церебральный окислительный стресс и избыточный синтез индуцибельной синтазы оксида азота NO, что обосновывает использование АЛК при невропатиях любого генеза и нейродегенеративных заболеваниях [47].

Очевидно, именно поэтому с момента открытия АЛК «классическими» показаниями к применению ее препаратов стали невропатия (прежде всего диабетическая) и отчасти хроническая невропатическая боль различной локализации, широко освещенные в публикациях данных большого количества крупных доказательных клинических исследований [48–51].

Новые возможности клинического применения АЛК появились после установления того, что АЛК и дигидролипоевая кислота – важнейшие эндогенные антиоксидан-



ты, работающие и в клетке (как кофакторы не менее двух ферментов цикла Кребса митохондрий), и вне ее. Эта способность АЛК обусловлена тем, что она одновременно и жиро-, и водорастворимое вещество, а следовательно, может проникать в любые ткани организма, действуя не только вне, но и внутри клетки. Через эпсилон-аминогруппу лизинового остатка она связывается с центральным компонентом ацилтрансферазы и действует как кофермент в ряде многоферментных комплексов митохондрий [52–54]. АЛК способна нейтрализовать многие свободные радикалы (гидроксильный радикал, синглетный кислород, пероксинитрит, гипохлорит и перекись водорода). Кроме того, АЛК хелатирует металлы с переменной валентностью, повышает внутриклеточный уровень глутатиона, модулирует активность некоторых транскрипционных факторов (например, ядерного фактора каппа-би – NF-κB). Активный метаболит АЛК – дигидролипоевая кислота – и ее соли дополнительно способны нейтрализовать супероксиданион-радикал и пероксильный радикал [55].

АЛК и дигидролипоевая кислота участвуют в качестве коферментов в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и альфа-кетокислот. При этом АЛК – необходимый компонент в рецикле основных эндогенных антиоксидантов, таких как витамин Е (альфа-токоферол), витамин С, глутатион, убихинон (коэнзим Q₁₀).

Более того, АЛК обладает собственной антиоксидантной и липотропной активностью. Последняя заключается в ее способности активировать образование коэнзима А, облегчать перенос ацетата и жирных кислот из цитозоля в митохондриальный матрикс, ускорять окисление жирных кислот и способствовать как стабилизации фосфолипидов мембран клеток (мембранопротективный эффект), так и снижению уровня липидов в плазме крови (антиатерогенный эффект) [56, 57].

Таблица 2. Основные физиологические эффекты АЛК

Эффект АЛК	Область терапевтического применения
Улучшение углеводного обмена	Инсулинорезистентность Сахарный диабет 2 типа, независимо от тяжести течения и степени компенсации
Липотропное и антиоксидантное действие	Дислипидемия и атеросклероз (профилактика и лечение) Заболевания печени любой этиологии (гепатиты, цирроз печени, алкогольный стеатогепатоз и стеатогепатит, неалкогольный стеатогепатоз и стеатогепатит)
Антиоксидантное действие	Гемолитические анемии Пожилой возраст Хронический стресс Избыточный радиационный фон Тяжелые инфекции Полиневропатии любой этиологии (диабетическая, алкогольная, токсическая, травматическая и др.) Различные отравления (тяжелыми металлами, мышьяком, фосфорорганическими соединениями, цианидами, этанолом, ототоксическими и химиотерапевтическими препаратами)

Следовательно, в настоящее время терапевтическая ценность АЛК и клинические показания к ее применению существенно расширяются за счет установления у нее доказанного антиоксидантного, антигипоксантного, антиатерогенного, противовоспалительного и гепатопротективного эффекта (табл. 2) [22, 23, 57].

Таким образом, исходя из актуальных представлений о разнонаправленных биохимических свойствах АЛК, универсальности ее физиологических эффектов и выраженной антиоксидантной активности, показания к ее применению должны быть значительно расширены. Прежде всего препараты АЛК могут использоваться для лечения практически всех возраст-ассоциированных заболеваний, сопровождающихся, как правило, развитием эндогенного дефицита АЛК, что ведет к усилению окислительного стресса – одного из ключевых клеточных патогенетических механизмов большинства современных заболеваний. В данном случае доказанные позитивные метаболические эффекты АЛК позволяют фармакологически «перекрывать» этот ключевой фактор патогенеза, существенно уменьшая, а в ряде случаев полно-

стью ликвидируя окислительный стресс [22, 23, 57].

В России имеется несколько препаратов АЛК, но наибольший практический опыт накоплен по препарату Эспа-Липон, который одним из первых появился на российском рынке (1995) и отлично зарекомендовал себя с позиций клинической эффективности и безопасности. Благодаря оптимальным дозировкам, наличию пероральной и инфузионной форм выпуска, немецкому качеству и доступной по сравнению с аналогами цене (это самый доступный препарат среди всех качественных немецких препаратов АЛК) Эспа-Липон можно максимально широко использовать в эффективной метаболической фармакотерапии практически всех заболеваний. При этом нозологическая принадлежность заболеваний может быть любой, поскольку патологический окислительный стресс сегодня рассматривается как один из ключевых клеточно-молекулярных механизмов не только биологического старения (возраст-ассоциированных заболеваний), но и целого спектра психосоматической коморбидности, к которой в полной мере можно отнести и андрологические нарушения у мужчин [8, 9].

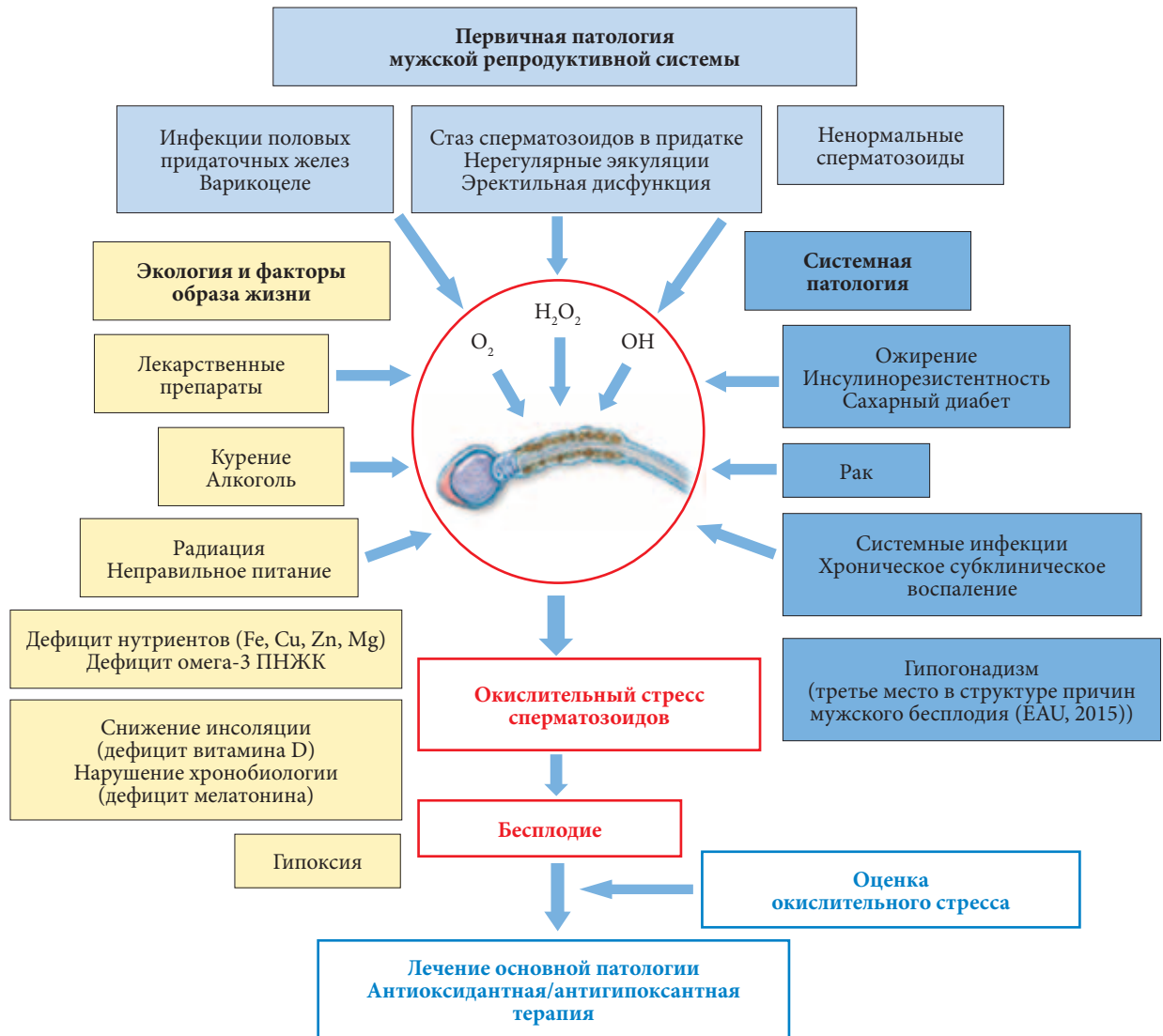


Рис. 4. Основные этиологические факторы окислительного стресса сперматозоидов при мужском бесплодии

Применение АЛК в репродуктивной андрологии

В настоящее время известны многие причины и клеточно-молекулярные механизмы, посредством которых патологический окислительный стресс негативно влияет на все этапы сперматогенеза у мужчин, начиная от активации сперматогоний и заканчивая окончательным созреванием спермиев, что существенно снижает мужскую фертильность (рис. 4) [58–60].

Наиболее критические патологические изменения, обусловленные негативным воздействием патологического окислительного стресса

на половые клетки и достоверно снижающие оплодотворяющие характеристики сперматозоидов, происходят в мембранах сперматозоидов (мембранопатии), энергосинтетической и детоксикационной функциях их митохондрий (митохондриальная дисфункция и мутации митохондриальной ДНК) и генетическом аппарате сперматозоидов (мутации и фрагментация ядерной ДНК) [61–65]. Несмотря на этот факт, до недавнего времени препараты АЛК практически не применялись в комплексной терапии мужского бесплодия. Однако полученные в последние годы результаты клинико-экспери-

ментальных исследований наглядно свидетельствуют о ее высоком фармакотерапевтическом потенциале при мужских репродуктивных нарушениях, поскольку непосредственным патогенетическим механизмом нарушений сперматогенеза, лежащим в основе практически всех форм мужского бесплодия независимо от их причины, является окислительный стресс сперматозоидов (спермальный окислительный стресс).

В экспериментах АЛК в дозе 50 мг/кг массы тела при введении три раза в неделю защищала от окислительного стресса сперматозоиды самцов крыс (воздействие эксперименталь-



ных гонадотоксинов) за счет повышения уровня глутатиона и глутатион-S-трансферазы в гипоталамусе и якуляте. Кроме того, АЛК предотвращала снижение уровня тестостерона, дегидроэпиандростерона сульфата, 3-бета-гидроксистероид-дегидрогеназы и ингибировала рост уровня глобулина, связывающего половые стероиды, что сопровождалось стабилизацией параметров якулята. Одновременно АЛК модулировала пролиферацию зародышевых клеток герминогенного эпителия и защищала от фрагментации ДНК сперматозоидов [66, 67]. При экспериментальном тестировании АЛК в различных дозах (0,00625, 0,0125, 0,025, 0,05 и 0,1 ммоль/мл) в ходе одночасовой инкубации якулята скорость движения сперматозоидов повышалась после инкубации с АЛК в концентрации 0,02 ммоль/мл, причем эта же концентрация способна была уменьшать степень повреждения ДНК сперматозоидов [68].

АЛК уменьшает выраженность окислительного стресса, повреждение ДНК сперматозоидов и тестикулярную токсичность, связанные с употреблением никотина (что крайне актуально для курящих бесплодных мужчин), за счет позитивного влияния как на стероидогенез (синтез половых гормонов в яичках), так и на сперматогенез [69]. Кроме того, установлен выраженный протективный эффект АЛК в отношении ряда лекарственных препаратов, обладающих тестикулярной токсичностью и негативным влиянием на сперматогенез у мужчин. Так, дополнительное назначение АЛК при лечении карбимазолом (препарат для лечения тиреотоксикоза), противогельминтозным препаратом ивермектином и цитостатиками (в частности, циклофосфамидом) позволяет уменьшить степень повреждения ДНК сперматозоидов на фоне терапии этими препаратами, характеризующимися известной гонадотоксичностью [70, 71].

Дополнительное назначение АЛК позволяет защитить герминогенный эпителий яичек от негативного влияния солей тяжелых металлов,

поскольку АЛК – мощный хелатор металлов, способный связывать и инактивировать в организме многие металлы. В частности, в экспериментах показано, что, например, мышьяк вызывает значительное уменьшение массы репродуктивных органов, снижение уровня тестостерона в сыворотке, ухудшает концентрацию, подвижность, морфологию и жизнеспособность сперматозоидов яичка, ведет к повреждению мембран сперматозоидов (мембранопатии). При хронических отравлениях мышьяком в яичках и их придатках существенно снижается активность супероксид-дисмутазы, каталазы и глутатиона с одновременным увеличением перекисного окисления липидов, содержания карбониллов и уровня мРНК ткани яичек. Применение АЛК в данном случае уменьшает выраженность интоксикационного окислительного стресса, способствуя поддержанию процессов сперматогенеза [72].

Одно из перспективных направлений исследования АЛК в репродуктивной андрологии – изучение ее протективных эффектов при криоконсервации якулята, которая сегодня достаточно часто применяется во вспомогательных репродуктивных технологиях. Несмотря на современные методики криоконсервации, нередко при разморозке якулята с целью дальнейшего использования во вспомогательных репродуктивных технологиях некоторая часть сперматозоидов необратимо погибает, а другая часть теряет оплодотворяющие способности (так называемый синдром постоттаивания якулята). Для решения этой проблемы тестируются различные вещества, способные защитить сперматозоиды при их разморозке, чтобы уменьшить качественные и количественные потери репродуктивного материала. В научной литературе стали появляться публикации, свидетельствующие о возможности и эффективности применения для этих целей АЛК. Так, в экспериментах было показано, что добавление АЛК к якуляту животных в момент его оттаивания приводило к достоверному

увеличению процента подвижных сперматозоидов за счет повышения активности их ключевых специализированных ферментов антиоксидантной системы защиты спермоплазмы (супероксиддисмутаза, лактатдегидрогеназа, глутаминовой оксалоуксусной трансминаза и каталазы). Результаты искусственного осеменения у этих животных оказались достоверно лучше, чем в контрольной группе. Был сделан вывод о том, что АЛК может рассматриваться как потенциальный эффективный криопротектор-антиоксидант при криоконсервации якулята [73].

Применение АЛК при онкологических заболеваниях у мужчин

В настоящее время у АЛК выявлены выраженный онкостатический и онкопрофилактический эффект в отношении злокачественных новообразований различной локализации.

Важнейшим метаболическим фактором канцерогенеза считается ожирение. Ожирение – всегда мощный патологический окислительный стресс со всеми присущими патогенетическими механизмами, описанными ранее. Оно достоверно повышает риск развития раковых опухолей многих локализаций, в том числе рака предстательной железы у мужчин [74, 75]. Поэтому эффективная борьба с ожирением, которое уже приобрело характер мировой метаболической пандемии XXI в., большинство онкологов рассматривают как первостепенную опцию в профилактике и лечении большинства онкологических заболеваний [76].

Некорректируемое ожирение закономерно ведет к развитию инсулинорезистентности, которая сопровождается хронической гиперинсулинемией. Как известно, инсулин – мощный митогенный гормон. Растет количество доказательств участия инсулина и инсулин-опосредованных механизмов в развитии и прогрессировании рака (в частности, рака предстательной железы, матки, пищевода, печени и кожи). Связь «инсулин – рак» выявлена в различных obser-



вационных и эпидемиологических исследованиях, которые продемонстрировали более высокую частоту рака у пациентов с центральным ожирением, сахарным диабетом второго типа и другими патологическими состояниями, сопровождающимися высоким уровнем циркулирующего инсулина, инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией. Риск рака повышен у пациентов с сахарным диабетом, у которых терапия приводит к хронической гипогликемии. Таким образом, инсулинорезистентность наряду с ожирением – еще один ключевой фактор канцерогенеза [77].

С одной стороны, доказанная собственная липолитическая (жирсжигающая) активность АЛК позволяет эффективнее управлять жировым и углеводным обменами, а также инсулин-опосредованными реакциями (это важно при ожирении, инсулинорезистентности или сахарном диабете второго типа). Благодаря этому снижается и нормализуется масса тела, уменьшается выраженность гиперинсулинемии и предопределяются косвенные онкостатические и онкопрофилактические эффекты АЛК, особенно при раках, ассоциированных с ожирением. С другой стороны, АЛК – один из самых мощных современных антиоксидантов, поэтому она способна оказывать прямое онкопрофилактическое и онкостатическое действие за счет нивелирования проявлений патологического окислительного стресса, играющего важнейшую роль в механизмах канцерогенеза [78].

АЛК при раке щитовидной железы. Было показано, что АЛК ингибирует пролиферацию и эпителиальную мезенхимальную трансформацию клеток рака щитовидной железы посредством активации 5-АМФ-активируемой протеинкиназы и дальнейшего подавления сигнального пути mTOR-S6. Кроме того, АЛК подавляет продукцию трансформирующего ростового фактора (Transforming Growth Factor – TGF) бета и ингибирует индукцию p-Smad2, снижая активность TGF-бета-1 и TGF-бета-2 [79].

Сообщается, что применение АЛК увеличивает экспрессию мРНК йодида натрия до десяти раз при экспрессии ею в течение 24 часов [80]. АЛК дополнительно повышает фосфорилирование транскрипционного фактора CREB и транслокацию транскрипции pCREB, увеличивая в три раза поглощение йодида раковыми клетками щитовидной железы ТРС-1. Эти результаты свидетельствуют о том, что АЛК может быть потенциальным терапевтическим средством для лечения распространенного рака щитовидной железы, возможно, в качестве адъювантной терапии с другими системными терапевтическими агентами [80].

АЛК при раке поджелудочной железы. В экспериментах *in vivo* показано, что предварительная обработка клеток поджелудочной железы раствором АЛК уменьшала образование свободных радикалов, увеличивала активность матриксной металлопротеиназы, регулировала экспрессию и синтез мРНК митохондриального белка UCP-2, увеличивала продукцию аденозинтрифосфата, индуцированную глюкозой, и восстанавливала секрецию инсулина, стимулированную глюкозой, в изолированных клетках островков Лангерганса поджелудочной железы крыс [81]. Впечатляющие результаты получены при добавлении комбинации гидроксидтрата и АЛК в схемы химиотерапии рака поджелудочной железы, которая существенно повышала эффективность стандартных схем классической химиотерапии [82]. У большинства метастатическим и неметастатическим раком поджелудочной железы примерно через четыре месяца после начала лечения комбинацией АЛК с низкими дозами налтрексона при сканировании поджелудочной железы не обнаруживались признаки заболевания. Можно утверждать, что АЛК имеет потенциальные антипролиферативные свойства при непрерывном применении [83].

АЛК при раке почек. Недавние исследования показали, что АЛК играет существенную роль в ин-

гибировании транскрипционного фактора NF-κB в ткани почек, активации реакции иммунной супрессии и подавлении каскадных реакций воспалительного ответа, участвующих в процессах почечного канцерогенеза, одновременно улучшая почечные функции путем снижения уровня гликемии и улучшения митохондриальной функции почечного эпителия [84]. Сегодня установлено, что АЛК обладает выраженными нефропротективными свойствами (в том числе в отношении снижения нефротоксичности многих лекарственных препаратов), которые обусловлены доказанными антиоксидантными и противовоспалительными (антицитокиновыми) свойствами. Благодаря сочетанию нефропротективного и антипролиферативного эффектов АЛК – перспективный компонент медикаментозной терапии при многих заболеваниях почек, включая комплексное лечение онкологических заболеваний [85].

АЛК при раке предстательной железы. Согласно исследованиям *in vitro* в культурах человеческих клеток линий DU145 и PC3, степень выраженности окислительного стресса в раковых клетках гораздо выше, чем в нормальных клетках предстательной железы [86]. Однако даже в таких условиях раковые клетки способны переживать окислительный стресс за счет дисрегуляции реакций окислительного стресса [87]. Окислительный стресс может способствовать увеличению жизнеспособности перерожденных клеток и повышению их устойчивости к стрессу за счет нарушенной регуляции экспрессии люменального протеина эндоплазматического ретикула ERp57 с одновременным усилением экспрессии факторов транскрипции для некоторых белков выживаемости рака, включая Hsp27 и PRDX6. Таким образом, клетки рака предстательной железы получают защиту от некроза, вызванного окислительным стрессом [88]. Кроме того, свободные радикалы при окислительном стрессе индуцируют канцерогенез путем увеличения экспрессии трансмемб-



ранного протеина STAMP2 через активацию гена ATF4, а впоследствии протеин STAMP2 увеличивает образование свободных радикалов, повышая активность ферроредуктазы [89]. Выраженность окислительного стресса нарастает в ходе канцерогенеза одновременно с повышением активности некоторых генов, которые выполняют антиоксидантные функции в клетках предстательной железы (в частности, НАДФ и хинонеоксидоредуктазы 1) и защищают ген клетки. Нарушения функции этих генов, в том числе гена хинонеоксидоредуктазы 1, приводит к усилению хронического субклинического воспаления (усилению синтеза провоспалительного цитокина интерлейкина 8), что в свою очередь уменьшает экспрессию гена p53 и активирует ядерный фактор NF-κB. Последний способствует прогрессированию рака предстательной железы и его возможному переходу в кастрационно-резистентный рак предстательной железы через систему «N-ацетилтрансфераза спермидина/спермина», гормональными посредниками которой выступают андрогены [90].

АЛК действует как акцептор свободных радикалов в клеточных линиях рака предстательной железы, поэтому уровень окислительного стресса при ее назначении оказывался достоверно ниже в обработанных раковых клетках по сравнению с необработанными, о чем свидетельствовало снижение активности ключевых ферментов антиоксидантной системы защиты клетки (супероксиддисмутазы первого и второго типов, каталазы и глутатион-пероксидазы). Кроме того, выявлены определенные различия в чувствительности к АЛК клеток рака предстательной железы различных линий [91]. Так, на эффекты АЛК клетки рака предстательной железы линии PC-3 реагировали лучше, чем клетки линии LNCaP, что могло свидетельствовать о том, что изменения экспрессии антиоксидантных ферментов отличались в разных типах клеток и были более активны в линии PC-3, чем в линии LNCaP [91].

Окислительный стресс и доброкачественные заболевания предстательной железы. Возможности клинического применения АЛК

Воспалительные заболевания предстательной железы. Хронический простатит/синдром хронической тазовой боли (ХП/СХТБ) – заболевание, которое часто диагностируется у мужчин, но его патофизиология недостаточно изучена, а потому комплексная фармакотерапия зачастую имеет неудовлетворительные результаты [92, 93]. На сегодняшний день существует более 50 теорий этиопатогенеза ХП/СХТБ, но все больше исследователей считают окислительный стресс одним из наиболее значимых патогенетических механизмов воспалительного каскада патологических клеточных реакций при любой форме ХП/СХТБ [94–98]. Роль таких универсальных механизмов окислительного стресса, как дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов (хроническое субклиническое воспаление), активация реакций перекисного окисления липидов в ткани предстательной железы, повышение активности ферментов антиоксидантной системы защиты и уровня медиаторов окислительного стресса (простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов) в клетках и секрете предстательной железы, клеточные нарушения медиаторного обмена (обмена биогенных аминов), в патогенезе ХП/СХТБ наглядно продемонстрированы и в экспериментальных лабораторных моделях ХП [99, 100], и в многочисленных клинических исследованиях [101–105]. Несмотря на этот факт, в доступной научной литературе крайне мало работ, посвященных возможности применения АЛК у данной категории пациентов. В зарубежной литературе мы не нашли подобных работ, а в отечественной литературе они единичны и посвящены в основном оценке клинической эффективности различных комбинаций лекарственных комплексов, включающих в том числе АЛК, при воспалительных заболеваниях предстательной железы, что

не позволяет выделить изолированные эффекты АЛК и детально их изучить [106–108]. В последнее время в отечественной литературе стали появляться работы по оценке эффективности дополнительного назначения АЛК в рамках стандартных схем лечения ХП/СХТБ [109, 110]. Согласно предварительным данным клинических наблюдений, частота невропатического компонента хронической боли оказалась в 2,7 раза выше, чем в популяции здоровых асимптоматических мужчин. При этом стандартная фармакотерапия СХТБ IIIВ категории не оказывала патогенетического влияния на невропатический компонент, частота которого к концу лечения даже увеличилась до 37,8%. Дополнительное назначение АЛК приводило к снижению частоты невропатической боли на 11,0%, общего индекса боли – на 21,1%, побочных эффектов фармакотерапии – на 80,0% [110].

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ). Установлено, что любой ХП может непосредственно индуцировать пролиферацию простатических стромальных и железистых клеток путем продуцирования активных форм кислорода. Это приводит к повреждению ткани простаты, эндотелиальной простатической дисфункции, тканевой и клеточной ишемии/гипоксии, ответом на которую становится гиперплазия клеточного аппарата предстательной железы [111–114]. Окислительный стресс, повреждающий ткань предстательной железы, не ограничивается только нарушениями структуры и функции клеточных регуляторных белков, но сопровождается также изменениями механизма репарации ДНК и посттрансляционных модификаций [115]. Уровень окислительного стресса при ДГПЖ модулируется ангиотензином II и миелопероксидазой. Ангиотензин II – основной эффекторный пептид системы ренин-ангиотензина, оказывает множество биологических действий, включая активацию фактора оксидов азота, стимуляцию роста и миграции кле-

Урология



ток, воспаление гладкомышечных клеток и фибробластов [116, 117]. В литературе есть сообщения о том, что при ДГПЖ повышена удельная активность ангиотензина II [118]. Принято считать, что в мультифакторный патогенез ДГПЖ вовлечены все те же универсальные молекулярно-клеточные механизмы окислительного стресса, описанные нами ранее [114]. По этой причине при лечении данного заболевания урологи уже долгие годы применяют различные растительные экстракты с комплексным действием, в том числе с антипролиферативным и антиоксидантным эффектом различной степени выраженности. Среди них экстракты *Serenoa repens*, *Astaxantina*, *Curcuma longa*, *Camellia sinensis*, *Urtica dioica*, *Lepidium meyenii*, *Muira puama* (*Ptychopetalum olacoides Benth*), *Ginkgo biloba*, *Scutellaria baicalensis Georgi* и *Radix Pinus massoniana*, *Cucurbita maxima*, *Aesculus hippocastanum*, *Crocus sativus*, *Epilobium angustifolium*, *Epilobium parviflorum*, *Citrus bergamia*, *Ortosiphon*. При этом до сих пор фармакотерапевтическая ценность наиболее мощного естественного антиоксиданта (АЛК) при лечении различных клинических симптомов ДГПЖ недостаточно изучена, о чем свидетельствует дефицит современных исследований и публикаций на эту тему. Однако стали появляться экспериментальные исследования, обосновывающие целесообразность применения АЛК в рамках терапии ДГПЖ. В экспериментальных моделях ишемии мочевого пузыря, которая в разной степени выраженности имеет место практически во всех случаях ДГПЖ, показано, что дополнительное назначение комбинации «АЛК (10 мг/кг/сут) + коэнзим Q₁₀ (3 мг/кг/сут)» в течение четырех недель достоверно снижало степень гипоксического окислительного повреждения клеток детрузора и уротелия, особенно четко проявившегося на микросомальном и митохондриальном уровнях [119]. Кроме того, доказано позитивное влияние АЛК на состояние нервных окончаний и механизмы иннервации мочевого

пузыря и органов малого таза, что не ново, поскольку выраженный нейропротективный универсальный эффект АЛК известен давно. Так, в стрептозотоцин-индуцированных экспериментальных моделях диабетической цистопатии назначение АЛК в дозе 100 мг/кг/сут в течение шести недель существенно улучшало исходно увеличенную емкость мочевого пузыря и средний объем мочеиспускания с одновременным уменьшением количества остаточной мочи на фоне снижения уровня малонового диальдегида и активности супероксиддисмутазы и каталазы. Кроме того, в тканях мочевого пузыря после такого лечения достоверно повышалась экспрессия клеточного фактора роста нервов, низкий уровень которого часто наблюдается при сахарном диабете [120]. Таким образом, современные исследования обосновывают патогенетическую целесообразность применения АЛК в комплексной консервативной терапии любых заболеваний предстательной железы и мочевого пузыря, а также при операциях на органах малого таза, в частности урологического профиля, поскольку их объединяет единый универсальный патогенетический механизм – окислительный стресс, скорректировать который без антиоксидантов невозможно [106, 107, 121].

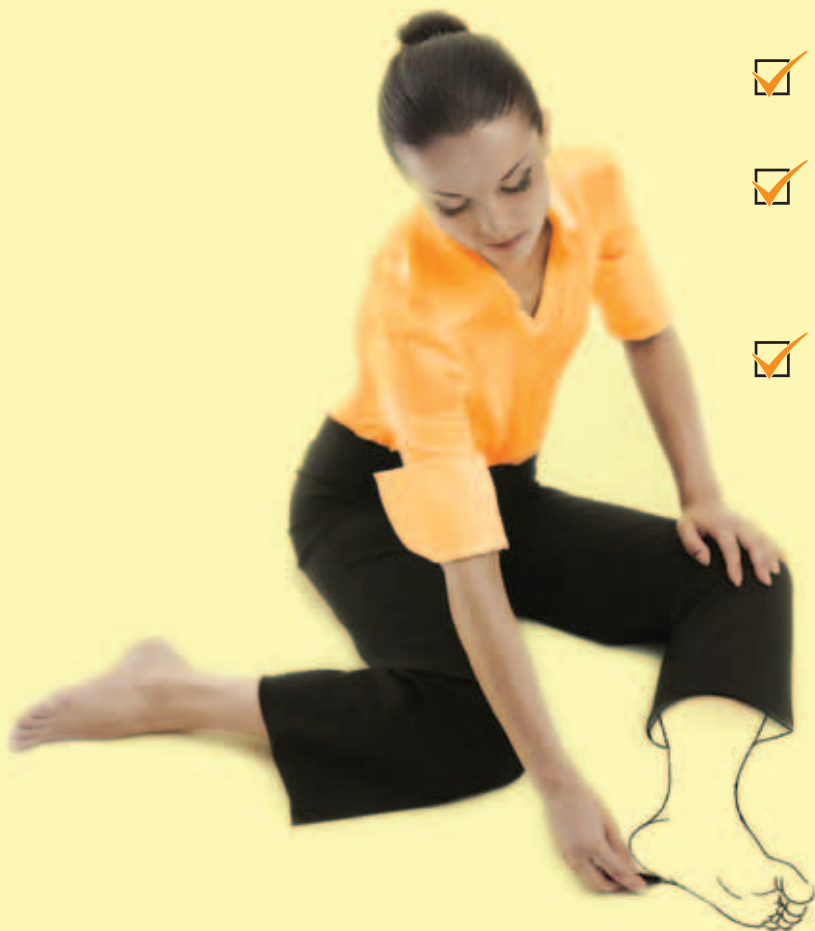
Заключение

Патологический окислительный стресс, имеющий место практически при всех заболеваниях человека независимо от пола и возраста, следует рассматривать как один из универсальных фундаментальных патофизиологических механизмов. С возрастом устойчивость к окислительному стрессу существенно снижается, поэтому проявления окислительного стресса становятся все более губительными для клетки и организма в целом. В этой связи в клинической практике возникает насущная необходимость дополнительного назначения антиокислителей (антиоксидантов) для нивелирования избыточных окислительно-восстановительных

реакций (коррекции патологического окислительного стресса) независимо от нозологической принадлежности заболевания. Еще в 1960-х гг. великий советский врач и ученый А.С. Залманов писал, что «...если энергетический баланс организма ниже среднего, организм не сможет сопротивляться болезненным агрессиям и безнадежно заболеет. Медицина калечащая должна уступить место медицине, старающейся повысить энергетический баланс» [122].

Сегодня, когда причин для формирования патологического окислительного стресса существенно больше, чем 55 лет назад, данный тезис становится особенно актуальным. И это касается не только неблагоприятной экологической и эпигенетической ситуации, сложившейся к началу XXI в. в популяции жителей Земли, которая вносит существенный негативный вклад в патоморфоз современной коморбидности человека. Нередко даже правильное, казалось бы, лечение заболеваний способно ухудшить и без того нарушенные в ходе окислительного стресса энергетические и детоксикационные функции клеток, поскольку многие лекарственные препараты способны индуцировать дисфункцию митохондрий – ключевых органелл клеток, синтезирующих энергию и защищающих клетки от большинства свободных радикалов (так называемая митохондриально-индуцированная митохондриальная дисфункция). Поэтому дополнительное назначение антиоксидантной терапии сегодня можно рассматривать как необходимый компонент практически любой фармакотерапии практически любого заболевания. АЛК (Эспа-Липон) представляет собой яркий пример эффективного и безопасного современного эндогенного антиоксиданта с проверенными и доказанными универсальными свойствами, более широкое применение которого в андрологической практике позволит существенно повысить эффективность фармакотерапии данной группы заболеваний. ☺

Всё в наших руках!



- ✓ доза таблетки 600 мг соответствует терапевтической¹
- ✓ раствор в виде этилендиаминовой соли альфа-липоевой кислоты имеет доказанный эффект при клиническом применении²
- ✓ привлекательные фармакоэкономические показатели

НАСТОЯЩЕЕ
НЕМЕЦКОЕ
КАЧЕСТВО

Снова в аптеках!

ЭСПА-ЛИПОН®

тиокитовая кислота

- естественный эндогенный антиоксидант (связывает свободные радикалы)
- гепатопротекторное, гиполипидемическое, гипохолестеринемическое, гипогликемическое действие
- улучшает трофику нейронов



1. Ziegler D, Novak H, Kempler P, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant a-lipols acid: a meta-analysis. Diabetic Medicine 2004; 21:114-21 Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial, Diabetes Care, 2006 nov;29(11):2365-70

2. Альфа-липоевая кислота (Эспа-липон) в комплексном лечении диабетической нейропатии М.И. Балаболкин, Э.Р. Хасанова, А.М. Мкртумян, В.М. Креминская, "Клиническая фармакология и терапия", 1998, т.7, №2



Литература

1. Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В. и др. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за период 2002–2014 гг. по данным официальной статистики // Экспериментальная и клиническая урология. 2016. № 3. С. 4–13.
2. MacNeil D.E., Bensoussan H.J., Autexier C. Telomerase regulation from beginning to the end // Genes (Basel). 2016. Vol. 7. № 9. ID E64.
3. Дильман В.М. Эндокринологическая онкология. М.: Медицина, 1983.
4. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry // J. Gerontol. 1956. Vol. 11. № 3. P. 298–300.
5. Sastre J., Pallardó F.V., Garcia de la Asuncion J., Viña J. Mitochondria, oxidative stress and aging // Free Radic. Res. 2000. Vol. 32. № 3. P. 189–198.
6. Weimert B.T., Timiras P.S. Invited review: theories of aging // J. Appl. Physiol. 2003. Vol. 95. № 4. P. 1706–1716.
7. Beckman K.B., Ames B.N. The free radical theory of aging matures // Physiol. Res. 1998. Vol. 78. № 2. P. 547–581.
8. Sikka S.C. Role of oxidative stress and antioxidants in andrology and assisted reproductive technology // J. Androl. 2004. Vol. 25. № 1. P. 5–18.
9. Antioxidants in andrology / ed. by G. Balercia, L. Gandini, A. Lenzi, F. Lombardo. Switzerland: Springer International Publishing Switzerland, 2017.
10. Bartz R.R., Piantadosi C.A. Clinical review: oxygen as a signaling molecule // Crit. Care. 2010. Vol. 14. № 5. ID 234.
11. Rahal A., Kumar A., Singh V. et al. Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay // Biomed. Res. Int. 2014. Vol. 2014. ID 761264.
12. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. М.: Фирма «Слово», 2006.
13. Костюк В.А., Потапович А.И. Биорадикалы и биоантиоксиданты. Минск: БГУ, 2004.
14. Jones D.P. Radical-free biology of oxidative stress // Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2008. Vol. 295. № 4. P. C849–868.
15. Carmeli E., Coleman R., Reznick A.Z. The biochemistry of aging muscle // Exp. Gerontol. 2002. Vol. 37. № 4. P. 477–489.
16. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю. Окислительный стресс и ацидоз – просто диагностировать, просто лечить! Часть 1 // Эстетическая медицина. Том XVI. № 1. 2017. С. 1–9.
17. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю. Окислительный стресс и ацидоз – просто диагностировать, просто лечить! Часть 2 // Эстетическая медицина. Том XVI. № 2. 2017. С. 1–7.
18. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А. Окислительный стресс и мужское бесплодие – взаимодействующие пандемии XXI века. Современные фармакотерапевтические возможности патогенетической коррекции нарушений сперматогенеза препаратами L-карнитина/ацетил-L-карнитина // Эффективная фармакотерапия. 2017. Вып. 22. Урология и нефрология. Спецвыпуск «Мужское здоровье». С. 6–19.
19. Antioxidant // www.drugs.com/dict/antioxidant.html.
20. Percival M. Antioxidants //www.acudoc.com/Antioxidants.PDF.
21. Воробьева О.В. Тиоктовая (альфа-липоевая) кислота – спектр клинического применения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. № 10. С. 86–90.
22. Ворслов Л.О., Гусакова Д.А., Тишова Ю.А. и др. Возможности альфа-липоевой кислоты в рамках концепции «квартета здоровья» // Косметика и медицина. 2016. № 3. С. 64–68.
23. Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Тюзиков И.А., Тишова Ю.А. Окислительный стресс как причина системного старения. Роль препаратов альфа-липоевой кислоты (Эспа-Липон) в лечении и профилактике возраст-ассоциированных заболеваний // Фарматека. 2014. № 6. С. 45–56.
24. Hermann R., Mungo J., Snota P.J., Ziegler D. Enantiomer-selective pharmacokinetics, oral bioavailability, and sex effects of various alpha-lipoic acid dosage forms // Clin. Pharmacol. 2014. Vol. 6. P. 195–204.
25. Seaman G.R., Naschke M.D. Removal of thioctic acid from enzymes // J. Biol. Chem. 1955. Vol. 213. № 2. P. 705–711.
26. Stokstad E.L. Discussion: biological activities of analogues and derivatives of thioctic acid // Fed. Proc. 1954. Vol. 13. № 3. P. 712–714.
27. Reed L.J., Debusk B.G. A conjugate of alpha-lipoic acid required for oxidation of pyruvate and alpha-ketoglutarate by an Escherichia coli mutant // J. Biol. Chem. 1952. Vol. 199. № 2. P. 873–880.
28. Zhang H., Luo Q., Gao H., Feng Y. A new regulatory mechanism for bacterial lipoic // Microbiology open. 2015. Vol. 4. № 2. P. 282–300.
29. Hermann R., Niebch G. Human pharmacokinetics of a-lipoic acid // Lipoic acid in health and disease / ed. by J. Fuchs, L. Packer, G. Zimmer. New York: Marcel Dekker, Inc, 1997. P. 337–359.
30. Журавлева Л.В. Применение альфа-липоевой кислоты в лечении поражений печени у больных сахарным диабетом // 100 избранных лекций по эндокринологии / под ред. Ю.И. Караченцева и др. М.: Изд-во X, 2014. С. 86–99.
31. Ворслов Л.О., Калинин С.Ю., Гаджиева И.В. «Квартет здоровья» против «смертельного квартета». Часть первая: метаболическая невропатия – легко диагностировать, трудно лечить // Эффективная фармакотерапия. 2013. № 1. С. 32–37.
32. Витамин N, Липоевая кислота // www.intelmeal.ru/vitamin/vitaminN.php.
33. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432–08. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009.
34. Khamaisi M., Potashnik R., Tirosh A. et al. Lipoic acid reduces glycemia and increases muscle GLUT4 content in streptozotocin-diabetic rats // Metabolism. 1997. Vol. 46. № 7. P. 763–768.
35. Namazi N., Larijani B., Azadbakht L. Alpha-lipoic acid supplement in obesity treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials // Clin. Nutr. 2017. [Epub. ahead of print].
36. Sohaib M., Anjum F.M., Nasir M. et al. Alpha-lipoic acid: an inimitable feed supplement for poultry nutrition // J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl.). 2018. Vol. 102. № 1. P. 33–40.



37. Eason R.C., Archer H.E., Akhtar S., Bailey C.J. Lipoic acid increases glucose uptake by skeletal muscles of obese-diabetic ob/ob mice // *Diabetes Obes. Metab.* 2002. Vol. 4. № 1. P. 29–35.
38. Rochette L., Ghibu S., Muresan A., Vergely C. Alpha-lipoic acid: molecular mechanisms and therapeutic potential in diabetes // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2015. Vol. 93. № 12. P. 1021–1027.
39. Cappelli V., Di Sabatino A., Musacchio M.C., De Leo V. Evaluation of a new association between insulin-sensitizers and α -lipoic acid in obese women affected by PCOS // *Minerva Ginecol.* 2013. Vol. 65. № 4. P. 425–433.
40. Park K.G., Kim M.J., Kim H.S. et al. Prevention and treatment of macroangiopathy: focusing on oxidative stress // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2004. Vol. 66. Suppl. 1. P. 57–62.
41. Marsh S.A., Pat B.K., Gobe G.C., Coombes J.S. Evidence for a non-antioxidant, dose-dependent role of alpha-lipoic acid in caspase-3 and ERK2 activation in endothelial cells // *Apoptosis.* 2005. Vol. 10. № 3. P. 657–665.
42. Maiolino G., Rossitto G., Caielli P. et al. The role of oxidized low-density lipoproteins in atherosclerosis: the myths and the facts // *Mediators Inflamm.* 2013. Vol. 2013. ID 714653.
43. Kim Y.W., Byzova T.V. Oxidative stress in angiogenesis and vascular disease // *Blood.* 2014. Vol. 123. № 5. P. 625–631.
44. Seifar F., Khalili M., Khaledyan H. et al. α -Lipoic acid, functional fatty acid, as a novel therapeutic alternative for central nervous system diseases: a review // *Nutr. Neurosci.* 2017. № 29. P. 1–11.
45. Sauer J., Tabet N., Howard R. Alpha lipoic acid for dementia // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004. Vol. 1. CD004244.
46. Pocernich C.B., Lange M.L., Sultana R., Butterfield D.A. Nutritional approaches to modulate oxidative stress in Alzheimer's disease // *Curr. Alzheimer Res.* 2011. Vol. 8. № 5. P. 452–469.
47. Liu R.T., Lü Q.J. Progress in the research on multi-target-directed drugs against Alzheimer's disease // *Yao Xue Xue Bao.* 2009. Vol. 44. № 3. P. 258–263.
48. Çakici N., Fakkal T.M., van Neck J.W. et al. Systematic review of treatments for diabetic peripheral neuropathy // *Diabet. Med.* 2016. Vol. 33. № 11. P. 1466–1476.
49. Jiang D.Q., Li M.X., Ma Y.J. et al. Efficacy and safety of prostaglandin E1 plus lipoic acid combination therapy versus monotherapy for patients with diabetic peripheral neuropathy // *J. Clin. Neurosci.* 2016. Vol. 27. P. 8–16.
50. Han T., Bai J., Liu W., Hu Y. A systematic review and meta-analysis of α -lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy // *Eur. J. Endocrinol.* 2012. Vol. 167. № 4. P. 465–471.
51. Costantino D., Guaraldi C., Costantino M., Bounous V.E. Use of alpha-lipoic acid and omega-3 in postpartum pain treatment // *Minerva Ginecol.* 2015. Vol. 67. № 5. P. 465–473.
52. Blanco-Ayala T., Andérica-Romero A.C., Pedraza-Chaverri J. New insights into antioxidant strategies against paraquat toxicity // *Free Radic. Res.* 2014. Vol. 48. № 6. P. 623–640.
53. Arshad M.S., Anjum F.M., Khan M.I. et al. Wheat germ oil enrichment in broiler feed with α -lipoic acid to enhance the antioxidant potential and lipid stability of meat // *Lipids Health Dis.* 2013. Vol. 12. ID 164.
54. Castro M.C., Francini F., Gagliardino J.J., Massa M.L. Lipoic acid prevents fructose-induced changes in liver carbohydrate metabolism: role of oxidative stress // *Biochim. Biophys. Acta.* 2014. Vol. 1840. № 3. P. 1145–1151.
55. Moura F.A., de Andrade K.Q., dos Santos J.C., Goulart M.O. Lipoic acid: its antioxidant and anti-inflammatory role and clinical applications // *Curr. Top. Med. Chem.* 2015. Vol. 15. № 5. P. 458–483.
56. Pashaj A., Xia M., Moreau R. α -Lipoic acid as a triglyceride-lowering nutraceutical // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2015. Vol. 93. № 12. P. 1029–1041.
57. Koufaki M. Therapeutic applications of lipoic acid: a patent review (2011–2014) // *Expert Opin. Ther. Pat.* 2014. Vol. 24. № 9. P. 993–1005.
58. Кидун К.А., Угольник Т.С. Митохондриальная дисфункция сперматозоидов в патогенезе патоспермий при окислительном стрессе // *Проблемы здоровья и экологии.* 2013. № 2. С. 20–24.
59. Тюзиков И.А. Митохондриальная дисфункция как причина мужского бесплодия и системного старения // *Казахский фармацевтический вестник.* 2014. № 20. С. 4–5.
60. Agarwal A., Cho C.L., Esteves S.C. Should we evaluate and treat sperm DNA fragmentation? // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2016. Vol. 28. № 3. P. 164–171.
61. Kumar D.P., Sangeetha N. Mitochondrial DNA mutations and male infertility // *Indian J. Hum. Genet.* 2009. Vol. 15. № 3. P. 93–97.
62. Sabeti P., Pourmasumi S., Rahiminia T. et al. Etiologies of sperm oxidative stress // *Int. J. Reprod. Biomed. (Yazd.).* 2016. Vol. 14. № 4. P. 231–240.
63. Aitken R.J., Gibb Z., Baker M.A. et al. Causes and consequences of oxidative stress in spermatozoa // *Reprod. Fertil. Dev.* 2016. Vol. 28. № 1-2. P. 1–10.
64. Stramová X., Hampl R., Štěpán J., Kandár R. Role of fatty acids in sperm membrane // *Ceska Gynecol.* 2014. Vol. 79. № 2. P. 103–106.
65. Niu D.M., Wang J.J. Lipids in the sperm plasma membrane and their role in fertilization // *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2009. Vol. 15. № 7. P. 651–655.
66. Othman A.I., El-Missiry M.A., Koriem K.M., El-Sayed A.A. Alfa-lipoic acid protects testosterone secretion pathway and sperm quality against 4-tert-octylphenol induced reproductive toxicity // *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2012. № 81. P. 76–83.
67. Balkis Budin S., Othman F., Louis S.R. et al. Effect of alpha lipoic acid on oxidative stress and vascular wall of diabetic rats // *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2009. Vol. 50. № 1. P. 23–30.
68. Ibrahim S.F., Osman K., Das S. et al. A study of the antioxidant effect of alpha lipoic acids on sperm quality // *Clinics (Sao Paulo).* 2008. Vol. 63. № 4. P. 545–550.
69. Anto S.K., Koyada N., Khan S., Jena G. α -Lipoic acid attenuates transplacental nicotine-induced germ cell and oxidative DNA damage in adult mice // *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 2016. Vol. 27. № 6. P. 585–593.
70. Prathima P., Venkaiah K., Pavani R. et al. α -lipoic acid inhibits oxidative stress in testis and attenuates testicular toxicity in rats exposed to carbimazole during embryonic period // *Toxicol. Rep.* 2017. Vol. 4. P. 373–381.
71. Selvakumar E., Prahalathan C., Sudharsan P.T., Varalakshmi P. Chemoprotective effect of lipoic acid against cyclophosphamide-induced changes in the rat sperm // *Toxicology.* 2006. Vol. 217. № 1. P. 71–78.



72. Prathima P, Pavani R, Sukeerthi S, Sainath S.B. α -Lipoic acid inhibits testicular and epididymal oxidative damage and improves fertility efficacy in arsenic-intoxicated rats // *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 2017. [Epub. ahead of print].
73. Shen T, Jiang Z.L., Li C.J. et al. Effect of alpha-lipoic acid on boar spermatozoa quality during freezing-thawing // *Zygote.* 2016. Vol. 24. № 2. P. 259–265.
74. Reggiani F, Bertolini F. Roles of obesity in the development and progression of breast cancer // *Discov. Med.* 2017. Vol. 133. P. 183–190.
75. Pernar C.H., Ebot E.M., Wilson K.M., Mucci L.A. The epidemiology of prostate cancer // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2018. [Epub. ahead of print].
76. Jackson S.E., Heinrich M., Beeken R.J., Wardle J. Weight loss and mortality in overweight and obese cancer survivors: a systematic review // *PLoS One.* 2017. Vol. 12. № 1. ID e0169173.
77. Kasprzak A., Kwasniewski W., Adamek A., Gozdzicka-Jozefiak A. Insulin-like growth factor (IGF) axis in cancerogenesis // *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.* 2017. Vol. 772. P. 78–104.
78. Moon H.S. Chemopreventive effects of alpha lipoic acid on obesity-related cancers // *Ann. Nutr. Metab.* 2016. Vol. 68. № 2. P. 137–144.
79. Jeon M.J., Kim W.G., Lim S. Alpha lipoic acid inhibits proliferation and epithelial mesenchymal transition of thyroid cancer cells // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2016. Vol. 419. P. 113–123.
80. Mounjaroen J, Nimmannit U, Callery P.S. Reactive oxygen species mediate caspase activation and apoptosis induced by lipoic acid in human lung epithelial cancer cells through Bcl-2 down-regulation // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2006. Vol. 319. № 3. P. 1062–1069.
81. Kim H.S., Kim H.J., Park K.G. Alpha-lipoic acid inhibits matrix metalloproteinase-9 expression by inhibiting NF-kappa B transcriptional activity // *Exp. Mol. Med.* 2007. Vol. 39. № 1. P. 106–113.
82. Guais A., Baronzio G., Sanders E. Adding a combination of hydroxycitrate and lipoic acid (METABLOC™) to chemotherapy improves effectiveness against tumor development: experimental results and case report // *Invest. New Drugs.* 2012. Vol. 30. № 1. P. 200–211.
83. Berkson B.M., Rubin D.M., Berkson A.J. Revisiting the ALA/N (alpha-lipoic acid/low-dose naltrexone) protocol for people with metastatic and nonmetastatic pancreatic cancer: a report of 3 new cases // *Integr. Cancer Ther.* 2009. Vol. 8. № 4. P. 416–422.
84. Meiyanto E., Hermawan Anindyajati A. Natural products for cancer targeted therapy: citrus flavonoids as potent chemopreventive agents // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2012. Vol. 13. № 2. P. 427–436.
85. Cimolai M.C., Vanasco V., Marchini T. et al. α -Lipoic acid protects kidney from oxidative stress and mitochondrial dysfunction associated to inflammatory conditions // *Food Funct.* 2014. Vol. 5. № 12. P. 3143–3150.
86. Chowdhury S.K., Raha S., Tarnopolsky M.A., Singh G. Increased expression of mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase and antioxidant enzymes in prostate cancer cell lines/cancer // *Free Radic. Res.* 2007. Vol. 41. № 10. P. 1116–1124.
87. Dozio E., Ruscica M., Passafaro L. The natural antioxidant alpha-lipoic acid induces p27(Kip1)-dependent cell cycle arrest and apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells // *Eur. J. Pharmacol.* 2010. Vol. 641. № 1. P. 29–34.
88. Trivedi P.P., Jena G.B. Role of α -lipoic acid in dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice: studies on inflammation, oxidative stress, DNA damage and fibrosis // *Food Chem. Toxicol.* 2013. Vol. 59. P. 339–355.
89. Omran O.M., Omer O.H. The effects of alpha-lipoic acid on breast of female albino rats exposed to malathion: histopathological and immunohistochemical study // *Pathol. Res. Pract.* 2015. Vol. 211. № 6. P. 462–469.
90. Durand M., Mach N. Alpha lipoic acid and its antioxidant against cancer and diseases of central sensitization // *Nutr. Hosp.* 2013. Vol. 28. № 4. P. 1031–1038.
91. Choi S., Min K., Choi I., Kang D. Effects of α -lipoic acid on the antioxidant system in prostate cancer cells // *Korean J. Urol.* 2009. Vol. 50. № 1. P. 72–80.
92. Aoun F., Albisinni S., Chemaly A.K. et al. In search for a common pathway for health issues in men—the sign of a holmesian deduction // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2016. Vol. 17. № 1. P. 1–13.
93. Strauss A.C., Dimitrakov J.D. New treatments for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome // *Nat. Rev. Urol.* 2010. Vol. 7. № 3. P. 127–135.
94. Тюзиков И.А., Иванов А.П. Абактериальный синдром хронической тазовой боли у мужчин как мультидисциплинарная проблема // *Фундаментальные исследования.* 2012. № 1. С. 121–124.
95. Тюзиков И.А., Фомин А.М., Калинин С.Ю., Мартов А.Г. Системные механизмы патогенеза заболеваний предстательной железы // *Андрология и генитальная хирургия.* 2012. № 2. С. 4–12.
96. Тюзиков И.А., Греков Е.А., Калинин С.Ю., Мартов А.Г. Оптимизация диагностики воспалительных заболеваний предстательной железы на основе междисциплинарного подхода // *Экспериментальная и клиническая урология.* 2013. № 1. С. 44–51.
97. Polackwich A.S., Shoskes D.A. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a review of evaluation and therapy // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2016. Vol. 19. № 2. P. 132–138.
98. Kullisaar T, Türk S, Punab M, Mändar R. Oxidative stress—cause or consequence of male genital tract disorders? // *Prostate.* 2012. Vol. 72. № 9. P. 977–983.
99. Haverkamp J.M., Charbonneau B., Crist S.A. et al. An inducible model of abacterial prostatitis induces antigen specific inflammatory and proliferative changes in the murine prostate // *Prostate.* 2011. Vol. 71. № 11. P. 1139–1150.
100. Chen L., Xia W.P., Zhou Z.H. Morphological and proinflammatory expression of the experimental autoimmune prostatitis in the rat model // *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2007. Vol. 13. № 5. P. 444–448.
101. Bostwick D.G., de la Roza G., Dundore P. Intraepithelial and stromal lymphocytes in the normal human prostate // *Prostate.* 2003. Vol. 55. № 3. P. 187–193.
102. Hua V.N., Schaeffer A.J. Acute and chronic prostatitis // *Med. Clin. North Am.* 2004. Vol. 88. № 2. P. 483–494.
103. Shahed A.R., Shoskes D.A. Correlation of [beta]-endorphin and prostaglandin E2 levels in prostate of patients with chronic prostatitis with diagnosis and treatment response // *J. Urol.* 2001. Vol. 166. № 5. P. 1738–1741.



104. Mosli H.A., Al-Abd A.M., El-Shaer M.A. et al. Local inflammation influences oestrogen metabolism in prostatic tissue // BJU Int. 2012. Vol. 110. № 2. P. 274–282.
105. Pontari M.A., Ruggieri M.R. Mechanisms in prostatitis/chronic pelvic pain syndrome // J. Urol. 2004. Vol. 172. № 3. P. 839–845.
106. Шестаков С.Г. Патогенетическое обоснование иммунокорректирующей и антиоксидантной терапии у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы, осложненной хроническим простатитом: дис. ... д-ра мед. наук. Курск, 2004.
107. Осипов П.Г. Клинико-функциональное состояние нижних мочевых путей и андрогенная функция у пациентов после удаления аденомы простаты: дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 2006.
108. Ляхно Д.А. Современный подход к лечению доброкачественной гиперплазии простаты у больных сахарным диабетом: дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
109. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю. Нейропатия и хронический простатит – есть ли патогенетическая связь, как выявлять и надо ли лечить? // Московский уролог. 2015. № 1. С. 14–15.
110. Можаяв И.И., Тюзиков И.А., Шорманов И.С. Роль нейропатического компонента и современные возможности его патогенетической фармакологической коррекции при синдроме хронической тазовой боли (СХТБ) ИВВ категории у мужчин. Эффективная фармакотерапия // Эффективная фармакотерапия. 2017. Вып. 34. Урология и нефрология. № 4. С. 14–21.
111. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) как системное гормонально-метаболическое заболевание: время изменить парадигмы патогенеза и фармакотерапии // Эффективная фармакотерапия. 2016. Вып. 33. Урология и нефрология. № 4. С. 32–53.
112. Bostanci Y., Kazzazi A., Momtahn S. et al. Correlation between benign prostatic hyperplasia and inflammation // Curr. Opin. Urol. 2013. Vol. 23. № 1. P. 5–10.
113. Chughtai B., Lee R., Te A., Kaplan S. Role of inflammation in benign prostatic hyperplasia // Rev. Urol. 2011. № 13. P. 147–150.
114. Roumeguère T., Sfeir J., El Rassy E. et al. Oxidative stress and prostatic diseases // Mol. Clin. Oncol. 2017. Vol. 7. № 5. P. 723–728.
115. Sciarra A., Mariotti G., Salciccia S. et al. Prostate growth and inflammation // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2008. Vol. 108. № 3–5. P. 254–260.
116. Massey K.J., Hong N.J., Garvin J.L. Angiotensin II stimulates superoxide production in the thick ascending limb by activating NOX4 // Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2012. Vol. 303. № 7. P. 781–789.
117. Verbon E.H., Post J.A., Boonstra J. The influence of reactive oxygen species on cell cycle progression in mammalian cells // Gene. 2012. Vol. 511. № 1. P. 1–6.
118. Nassis L., Frauman A.G., Ohishi M. et al. Localization of angiotensin-converting enzyme in the human prostate: Pathological expression in benign prostatic hyperplasia // J. Pathol. 2001. Vol. 195. № 5. P. 571–579.
119. Radu F., Leggett R.E., Schuler C., Levin R.M. The effect of antioxidants on the response of the rabbit urinary bladder to in vitro ischemia/reperfusion // Mol. Cell. Biochem. 2011. Vol. 355. № 1-2. P. 65–73.
120. Jiang Y.J., Gong D.X., Liu H.B. et al. Ability of alpha-lipoic acid to reverse the diabetic cystopathy in a rat model // Acta Pharmacol. Sin. 2008. Vol. 29. № 6. P. 713–719.
121. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А. Бессимптомная ДГПЖ: три стороны одной проблемы // Русский медицинский журнал. 2013. № 34. С. 1768–1773.
122. Залманов А.С. Тайная мудрость человеческого организма. М., 1963.

Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Andrological Diseases. Thioctic (Alpha-Lipoic) Acid (Espa-Lipon) – New Edges of Pharmacotherapeutic Options in Modern Andrological Practice

I.A. Tyuzikov¹, S.Yu. Kalinchenko^{1,2}, L.O. Vorslov^{1,2}, Yu.A. Tishova^{1,2}

¹ Clinic of Professor Kalinchenko, Moscow

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Contact person: Igor Adamovich Tyuzikov, phoenix-67@list.ru

In a review article, on the basis of fundamental theories of aging, the key molecular-cellular mechanisms of oxidative stress are considered, which is one of the universal pathophysiological mechanisms of biological aging and the pathogenesis of the vast majority of modern diseases, including andrologic disorders. The pathogenetic role of oxidative stress in the pathogenesis of andrological diseases is traced by the example of the most common andrological diseases, such as male infertility, tumor diseases and prostate diseases. A brief review and classification of modern antioxidants, potentially effective for correction of oxidative stress in the framework of complex pharmacotherapy of andrologic diseases, is presented. The detailed biochemical and pharmacological characteristics of thioctic (alpha-lipoic) acid, one of the most powerful modern endogenous antioxidants, with a whole range of unique and reliably proven physiological effects, which determine the urgent clinical necessity of its additional use in the modern complex pharmacotherapy of the examined in the article of andrological disorders.

Key words: oxidative stress, andrological diseases, antioxidants, thioctic (alpha-lipoic) acid, male infertility, carcinogenesis, prostate diseases, pharmacotherapy

Урология



Фармакологические аспекты терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы адrenoблокаторами

А.С. Духанин

Адрес для переписки: Александр Сергеевич Духанин, das03@rambler.ru

Систематизированы сведения о фармакологической, функциональной и клинической уроселективности альфа-1-адrenoблокаторов. Разбираются вопросы практической оценки нежелательного лекарственного взаимодействия. Подробно обсуждаются сравнительные данные исследований фармацевтической и фармакодинамической эквивалентности референтного и воспроизведенных препаратов тамсулозина.

Ключевые слова: адrenoрецепторы, уроселективность, эквивалентность, рациональная фармакотерапия

Уроселективность, эффективность и безопасность альфа-1-адrenoблокаторов

Альфа-1-адrenoблокаторы (альфа-1-АБ) относятся к препаратам первого выбора консервативного лечения пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), сопровождающейся симптомами нижних мочевыводящих путей (СНМП). За более чем 20 лет были проведены многочисленные международные и отечественные рандомизированные многоцентровые клинические исследования, которые доказали эффективность и безопасность этой группы препаратов [1]. Альфа-АБ воздействуют на альфа-адrenoрецепторы (альфа-АР) и тем самым уменьшают выраженность симптомов динамической обструкции, лежащих в основе жалоб пациентов с ДГПЖ.

Уроселективность альфа-1-АБ основана на неравномерном распределении альфа-1-АР в орга-

низме человека и их свойстве избирательно связываться и блокировать альфа-1А-АР (табл. 1) [2]. Максимальная плотность альфа-1А-АР характерна для стромы простаты, шейки мочевого пузыря и простатической части уретры (рис. 1) [2]. В гладкой мускулатуре артериальных сосудов, прежде всего крупного диаметра, преобладают альфа-1В-АР. С возрастом плотность альфа-1В-АР в сосудах увеличивается в два раза [3], что в еще большей степени затрудняет задачу рациональной фармакотерапии СНМП с примене-

нием неселективных альфа-1-АБ. Альфа-1D-АР расположены в мочевом пузыре и уретре.

С учетом многогранности термина «уроселективность», Д.Ю. Пушкарь и П.И. Раснер предложили выделять фармакологическую, функциональную и клиническую уроселективность [4].

- ✓ Фармакологическая уроселективность – аффинность к альфа-1-АР или какому-нибудь из их подтипов.
- ✓ Функциональная уроселективность – способность вызывать релаксацию уретры с минимальным воздействием на сердечно-сосудистую и центральную нервную систему.
- ✓ Клиническая уроселективность – показатель, характеризующий влияние препаратов на инфравезикальную обструкцию и симптомы нижних мочевых путей при минимальном количестве побочных эффектов. Клиническая уроселективность – самый важный критерий, определяющий соотношение выгоды и риска использования препарата.

Таблица 1. Рецепторный профиль альфа-1-АБ

Препарат	Селективность к альфа-1-АР
Доксазозин	Альфа-1А = альфа-1D = альфа-1В
Теразозин	Альфа-1А = альфа-1D = альфа-1В
Алфузозин	Альфа-1А = альфа-1D = альфа-1В
Тамсулозин	Альфа-1А = альфа-1D > альфа-1В
Силодозин	Альфа-1А > альфа-1D > альфа-1В



Использование неселективных альфа-1-АБ, таких как доксазозин и теразозин, требует подбора дозы, длительного титрования, чтобы достичь функциональной уроселективности: расслабления мышечных волокон простаты, уретры и мочевого пузыря и минимизации нежелательного побочного действия на сердечно-сосудистую систему.

Оценке безопасности применения альфа-1-АБ был посвящен метаанализ 2008 г., в основу которого легли данные 29 рандомизированных клинических исследований [5]. Установлено, что теразозин, доксазозин и алфузозин статистически значимо повышают риск развития сердечно-сосудистых событий в 1,66–3,71 раза по сравнению с плацебо. В группе пациентов, получавших тамсулозин, статистически значимого повышения риска развития сердечно-сосудистых событий зафиксировано не было. Таким образом, риск развития побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы при использовании неселективного альфа-1-АБ (даже в случае тщательного подбора целевой дозы) значительно выше, чем при применении тамсулозина. В опубликованном в 2014 г. метаанализе эти выводы получили подтверждение, хотя были отмечены и новые тенденции (рис. 2). Алфузозин, который относится к группе неселективных альфа-1-АБ, показал сходный с тамсулозином профиль безопасности [6]. Почему? В данный метаанализ были включены исследования, где алфузозин принимался два (по 5 мг) или три (по 2,5 мг) раза в сутки. Разделение суточной дозы на несколько приемов позволило снизить колебания плазменных концентраций лекарственного вещества и повысить переносимость терапии [6]. Однако очевидно, что такой режим приема характеризуется недостаточной приверженностью лечению.

Первым селективным альфа-1-АБ, вошедшим в клиническую практику в 1996 г., стал тамсулозин. Большая доказательная база и высокий уровень клинических

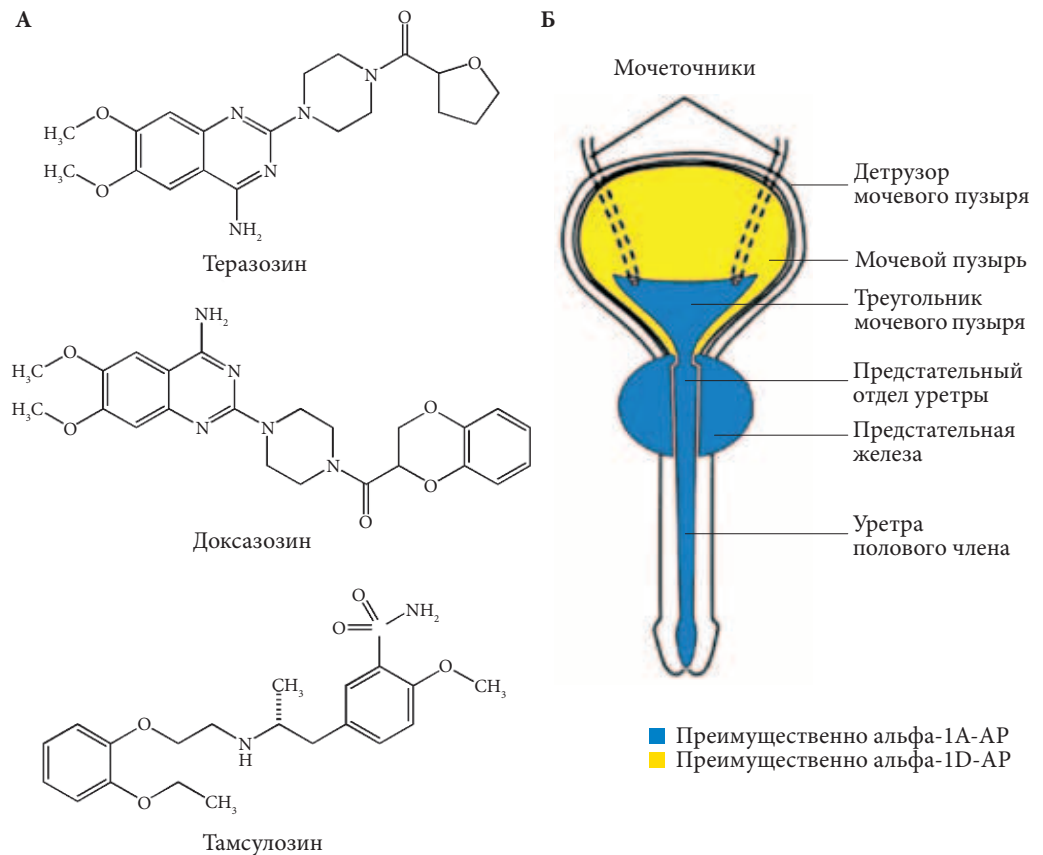


Рис. 1. Факторы, лежащие в основе уроселективных свойств альфа-1-АБ: А – химическая структура теразозина, доксазозина и тамсулозина; Б – распределение различных подтипов альфа-1-АР в урогенитальном тракте мужчины

рекомендаций определяют его доминирующее место во врачебных назначениях во всем мире. Прошло немало времени, пока появился второй селективный альфа-1-АБ – силодозин, одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration – FDA) в 2006 г. Селективность силодозина к альфа-1А-АР примерно в 17 раз выше, чем у тамсулозина [7]. Если суточная доза тамсулозина равна 0,4 мг (400 мкг), значит ли это, что терапевтическая суточная доза силодозина в 17 раз меньше – 24 мкг? Согласно инструкции по медицинскому применению, суточная доза силодозина составляет 8 мг, то есть в 20 раз выше, чем у тамсулозина.

Сравнительные клинические исследования тамсулозина и сило-

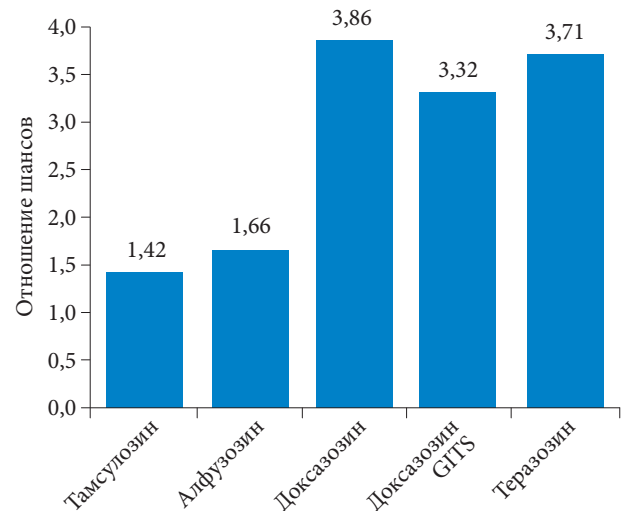


Рис. 2. Отношение шансов развития побочных эффектов при приеме различных альфа-1-АБ

дозина не выявили существенных различий в их терапевтической эффективности и безопасности [8]. Почему на первый взгляд очевид-



ные фармакологические преимущества силодозина не были реализованы в клинической практике? Одна из причин кроется в объекте изучения фармакологической селективности. Исследования по селективности силодозина выполнялись на экспериментальном материале – клетках соединительной ткани кожи мыши, которые экспрессировали три различных типа АР человека. Такая гибридная химерная клетка – удобный объект для скрининга химических веществ, но эта модель далека от прикладных задач, стоящих при фармакотерапии СНМП.

В обобщенном виде показатели клинической эффективности и безопасности альфа-1-АБ представлены следующим образом [9]:

- достоверное увеличение максимальной объемной скорости потока мочи на 1,32 мл/мин (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,07–1,57) по сравнению с плацебо;
- достоверное уменьшение выраженности симптомов по шкале AUASI/IPSS (Индекс симптомов Американской ассоциации урологов/Международная шкала оценки симптомов заболеваний простаты) на 1,92 балла (95% ДИ 2,71–1,14) по сравнению с плацебо;
- статистически значимое увеличение риска развития нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы по сравнению с плацебо (относительный риск 2,54, 95% ДИ 2,00–3,24, $p < 0,0001$);
- статистически значимое повышение риска развития сердечно-сосудистых событий в 1,66–3,71 раза при применении terazолина, доксазолина и алфузолина по сравнению с плацебо. При приеме тамсулозина статистически значимого повышения риска развития сердечно-сосудистых событий не зафиксировано.

Преимущества тамсулозина

Тамсулозин стал наиболее часто используемым альфа-1-АБ для лечения пациентов с СНМП, вы-

званными ДГПЖ [10], вследствие благоприятного соотношения эффективности и безопасности [11]. Оно объясняется сочетанием его относительной селективности к подтипам альфа-1А- и альфа-1D-АР, избирательным влиянием на ткани предстательной железы и лекарственной формой с модифицированным высвобождением [12]. Кишечнорастворимая, кислотоустойчивая оболочка капсул с модифицированным высвобождением препятствует разрушению/дезинтеграции капсул в желудке. Попадая в двенадцатиперстную кишку, где $pH > 4$, полимерная оболочка растворяется, позволяя активным молекулам тамсулозина абсорбироваться.

Имеется зависимость между всасыванием тамсулозина из капсул с модифицированным высвобождением 0,4 мг и приемом пищи. При приеме его натощак максимальная концентрация в плазме (C_{max}) и площадь под фармакокинетической кривой увеличиваются на 70 и 30% соответственно по сравнению с этими показателями при приеме препарата после завтрака [13]. В связи с этим в инструкции рекомендован прием тамсулозина с модифицированным высвобождением после завтрака или первого приема пищи. Несоблюдение инструкции может привести к повышению концентрации тамсулозина, что в свою очередь может увеличить риск нежелательных явлений, связанных с вазодилатацией, таких как головокружение, головная боль, астеня, тахикардия, ортостатическая гипотензия и обмороки/синкопе [14].

Риск лекарственного взаимодействия: практические советы от фармаколога

Пациент, которому назначен тамсулозин, может уже принимать лекарственные препараты различных фармакотерапевтических групп (гипотензивные, антиангинальные, гиполипидемические, антигипергликемические). Как учесть возможность развития не-

желательных лекарственных взаимодействий при сочетанной фармакотерапии?

Важным инструментом для оценки лекарственных взаимодействий служат электронные сервисы/помощники. В 2013 г. Минздрав России объявил о запуске нового федерального сервиса «Взаимодействие лекарственных средств». Однако в настоящее время он не доступен (www.egisz.rosminzdrav.ru). Удобной альтернативой служит зарубежный электронный сервис проверки взаимодействия лекарственных средств, доступный по ссылке www.rxlist.com/drug-interaction-checker.htm. Drug Interactions Checker (контролер лекарственных взаимодействий) содержит контент на основе документов FDA, врачебного клинического опыта и официальных материалов фармацевтической продукции (Summary of Product Characteristics – SPC). Сервис удобен в использовании, имеет понятный интерфейс (рис. 3А), позволяет быстро оценить риск взаимодействия не только нескольких лекарственных веществ, но и лекарственных веществ и некоторых продуктов питания (зеленый чай, фруктовые соки, кофеин и алкогольсодержащие продукты). Сайт имеет две версии: для пациентов и представителей медицинского сообщества. При возникновении трудностей с переводом можно ориентироваться на пиктограммы, которые соответствуют одному из четырех вариантов взаимодействия (рис. 3Б):

- ✓ сочетанный прием противопоказан;
- ✓ потенциально серьезное лекарственное взаимодействие;
- ✓ потенциально клинически значимое взаимодействие;
- ✓ риск минимален или клинически незначим.

Количество одновременно анализируемых препаратов, как и число учитываемых взаимодействий, не ограничено. Из недостатков сервиса – список активных лекарственных веществ ограничен присутствующими на фармацевтическом рынке США препаратами.



Оригинальный тамсулозин и воспроизведенные препараты: сравнительный анализ

С одной стороны, оригинальный препарат имеет несомненные достоинства, так как вся доказательная база клинических исследований собрана с использованием именно оригинального препарата. С другой стороны, применение качественных и более доступных, чем оригинальные препараты, воспроизведенных препаратов существенно сокращает затраты и одновременно способствует более широкому внедрению современных клинических рекомендаций по медикаментозной терапии. Ситуация с препаратами тамсулозина (оригинального тамсулозина и его воспроизведенных аналогов) уникальна: проведены тщательные сравнительные исследования их фармацевтической эквивалентности [15], а также изучены фармакодинамические характеристики препаратов тамсулозина [16], присутствующих на фармацевтическом рынке РФ. Обратимся к результатам этих работ и постараемся выделить наиболее значимые положения.

При попадании в организм тамсулозин проходит три последовательных этапа:

- 1) фармацевтический;
- 2) фармакокинетический;
- 3) фармакодинамический.

Фармацевтический этап. Этот этап включает все процессы, связанные с высвобождением из лекарственной формы (капсулы) молекул активного вещества. В соответствии с требованиями нормативной документации на оригинальный препарат тамсулозина в капсулах с модифицированным высвобождением (П N013915/01-210508):

- за два часа растворения в среду растворения ($pH=1,2$) должно перейти не менее 12% и не более 39% тамсулозина от количества, заявленного на этикетке;
- три часа растворения в среду растворения ($pH=7,2$) должно перейти не менее 44% и не более 70% тамсулозина от количества, заявленного на этикетке;

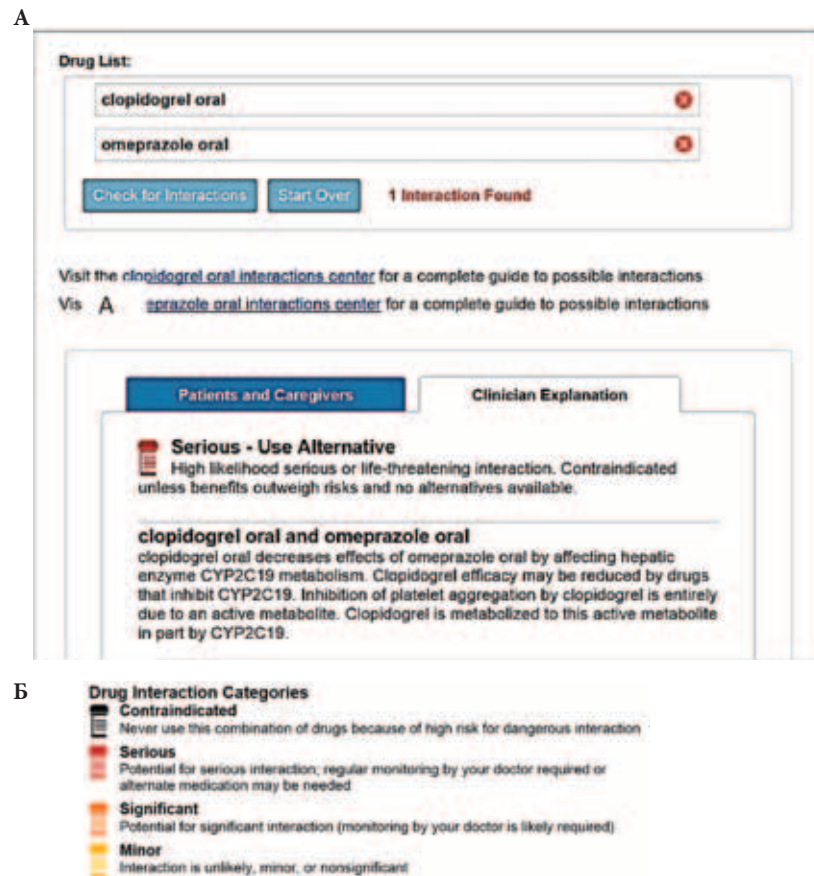


Рис. 3. Интерфейс электронного сервиса проверки взаимодействия лекарственных средств Drug Interactions Checker (А) и четыре варианта представления результатов оценки риска взаимодействия (Б)

- пять часов растворения в среду растворения ($pH=7,2$) должно перейти не менее 70% тамсулозина от количества, заявленного на этикетке.

С.К. Зырянов и соавт. выбрали для исследования три воспроизведенных препарата, присутствующих на фармацевтическом рынке России, известных производителей: Фокусин, Профлосин, Тамсулозин-Тева [15]. Результаты по растворению капсул и высвобождению тамсулозина из препаратов Омник и Фокусин представлены в табл. 2 и 3. Авторы пришли к выводу, что оригинальный препарат тамсулозина в капсулах с модифицированным высвобождением успешно прошел тест растворения и соответствует требованиям нормативной документации [15]. Для препаратов Фокусин, Профлосин, Тамсулозин-Тева

получены низкие показатели высвобождения на первой контрольной точке через два часа от начала испытания. В соответствии с методическими рекомендациями Минздрава России по проведению качественных исследований кинетики растворения лекарственного средства, величина стандартного отклонения значения высвобождения активного вещества для первой точки измерения не должна превышать 20%, для остальных измерений – 10%. У препаратов Фокусин, Профлосин, Тамсулозин-Тева эти значения для первой временной точки (два часа) находились в интервале от 21,4 до 30%. Авторы предположили, что более медленное высвобождение лекарственного средства в начале теста растворения у всех изученных воспроизведенных препара-

Урология



Таблица 2. Результаты испытания по растворению капсул и высвобождению тамсулозина из препарата Омник, %

Емкость для растворения	Время растворения, ч		
	2	3	5
1	30,7	59,5	83,3
2	27,9	55,8	88,0
3	27,0	59,5	84,4
4	27,9	58,6	87,1
5	29,8	59,5	88,9
6	28,8	57,7	88,0
Среднее арифметическое	28,7	58,4	86,6
Стандартное отклонение	1,37	1,48	2,24
Коэффициент вариабельности, %	4,8	2,5	2,6

Таблица 3. Результаты испытания по растворению капсул и высвобождению тамсулозина из препарата Фокусин, %

Емкость для растворения	Время растворения, ч		
	2	3	5
1	2,8	52,1	79,1
2	3,7	51,2	81,0
3	2,8	49,0	79,3
4	1,9	51,1	83,7
5	4,7	50,2	82,8
6	3,7	50,2	81,0
Среднее арифметическое	3,3	50,6	81,2
Стандартное отклонение	0,98	1,07	1,84
Коэффициент вариабельности, %	30,0	2,1	2,3

тов свидетельствует о более позднем начале их действия. И в то же время более резкое нарастание концентрации в дальнейшем может сопровождаться развитием неблагоприятных побочных реакций, в частности связанных с влиянием на тонус сосудов.

По нашему мнению, различия по растворению капсул и высвобождению тамсулозина из оригинального препарата и Фокусина не имеют практического значения. Почему? Различия получены только при растворении в среде с $pH = 1,2$, что соответствует уровню кислотности желудка натощак (табл. 4). Как было указано выше, тамсулозин, согласно инструкции по медицинскому применению, должен приниматься после еды, что исключает возможность растворения кап-

сул тамсулозина при значении $pH = 1,2$. Пациент должен быть предупрежден, что несоблюдение рекомендаций по приему тамсулозина (прием препарата натощак) может привести к повышению риска нежелательных событий.

Капсулы, содержащие тамсулозин, характеризуются модифицированным высвобождением. Наличие в них сополимера метакриловой кислоты прямо указывает на пленочное кислотоустойчивое кишечнорастворимое покрытие. Выявленное в работе достоверное снижение высвобождения тамсулозина из капсул Фокусина в кислой среде ($pH = 1,2$) не следует считать их недостатком. В то же время сравнительные исследования растворения капсул и высвобождения тамсулозина из препаратов Омник и Фокусин при $pH = 7,2$ не обнаружили статистически значимых отличий ($p = 0,3$).

Высокие фармацевтические стандарты капсулы Фокусин определяются использованием в качестве пластификатора* дибутилсебаката (в капсуле Омник с этой целью применяется триацетин).

В соответствии с требованиями нормативной документации содержание примеси R2 не должно превышать 0,2%, примеси R5 – 0,2%, примеси R6 – 0,2%, примеси R8 – 0,5%, каждой неизвестной примеси – более 0,2%, суммарное количество всех посторонних примесей – 1,5%. Определение примесей проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (табл. 5). Полученные данные подтвердили, что воспроизведенный препарат Фокусин соответствует требованиям нормативных документов, предъявляемым к оригинальному препарату тамсулозина, значимых различий получено не было [15].

Фармакохимический анализ затронул также оценку других па-

раметров: подлинность, средняя масса содержимого капсул и ее однородность, однородность дозирования, количественное определение. По всем указанным показателям различий между исследуемыми препаратами не обнаружено.

Фармакокинетический этап. С образованием свободных/не связанных с лекарственной формой молекул тамсулозина (рис. 4) начинается второй, фармакокинетический этап действия препарата. Он описывается процессами всасывания/абсорбции, поступления в системный кровоток, распределения, метаболизма и выведения из организма.

После приема внутрь тамсулозин практически полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта – абсорбция более 90%. Связывание с белками плазмы крови (преимущественно с альфа-1-гликопротеином) составляет 94–99%. Препарат распределяется по объему крови и внеклеточной жидкости (объем распределения 0,2 л/кг). Медленно биотрансформируется в печени при участии цитохрома P-450 с образованием активных метаболитов (сохраняют селективность к альфа-1A-AP), в плазме циркулирует в основном в неизменном виде. Период полувыведения составляет 9–13 часов у здоровых добровольцев, 14–15 часов – у пациентов при лечении. C_{max} достигается через четыре-пять часов (при приеме натощак) или шесть-семь часов (при приеме вместе с пищей). Равновесная концентрация устанавливается к шестому дню курсового приема, ее пиковые значения на 60–70% превышают C_{max} после однократного приема внутрь. Выводится преимущественно почками в виде конъюгатов метаболитов с глюкуроновой и серной кислотами (10% в неизменном виде), частично – с фекалиями [18].

* Пластификаторы существенно влияют на качество оболочки и высвобождение активных фармацевтических ингредиентов. Неадекватный выбор пластификатора может сказаться на уменьшении адгезии полимеров, ухудшить качественные характеристики оболочки, в частности механическую защиту и профиль высвобождения активных фармацевтических ингредиентов.



Таблица 4. Физиологические особенности различных отделов желудочно-кишечного тракта

Отдел	Площадь поверхности, м ²	pH натощак	pH после приема пищи
Желудок	0,11	1–3	4,5–5,5
Двенадцатиперстная кишка	0,09	5–6,5	4–6
Тощая кишка	60	6,5–7	5,5–6,5
Подвздошная кишка	60	7–7,5	6,8–7,5
Толстая кишка	0,25	5,5–7	

Таблица 5. Результаты определения количественного содержания примесей в исследованных препаратах

Препарат	Примесь				Суммарное содержание неизвестных примесей	Суммарное количество всех посторонних примесей
	R2	R5	R6	R8		
Омник	–	0,12	–	–	0,11	0,23
Фокусин	0,1	0,13	–	–	0,2	0,43
Тамсулозин-Тева	–	0,1	–	–	0,1	0,2
Профлосин	–	0,1	–	–	0,62	0,72

Определение значений основных фармакокинетических параметров – цель исследований биоэквивалентности оригинального и воспроизведенных препаратов. По данным Государственного реестра лекарственных средств, препарат Фокусин признан взаимозаменяемым, то есть доказана его биоэквивалентность в отношении референтного оригинального тамсулозина [19]. Таким образом, полученные результаты позволяют считать воспроизведенный препарат тамсулозина Фокусин фармацевтически биоэквивалентным оригинальному препарату.

Фармакодинамический этап. На фармакодинамическом этапе молекулы активного вещества преимущественно связываются с мишенью действия – альфа-1A-AP, препятствуя их активности. Д.Ю. Пушкарь и соавт. оценили уроселективность оригинального препарата тамсулозина в капсулах с модифицированным высвобождением и воспроизведенных препаратов (Гиперпрост, Ревокарин, Тамсулон-ФС и Фокусин) [16]. Фаза 1 этого исследования состояла в экспериментальной сравнительной оценке уроселективности оригинального и воспроизведенных препаратов: сопоставляли по-

казатели относительного сродства к альфа-AP и величину константы ингибирования на ткани простаты и аорты крыс. Принимая во внимание экспериментальный характер первой фазы исследования, мы не будем на ней останавливаться, так как ее практическая ценность невысока (что отметили сами авторы работы).

В фазе 2 сравнивали способность тестируемых образцов тамсулозина вытеснять меченый празозин из комплекса с альфа-1-AP биоптатов пациентов (был использован биопсийный материал 25 пациентов с ДГПЖ). Цель этой фазы исследования заключалась в том, чтобы оценить параметры специфического связывания лигандов альфа-1A-AP биоптатов простаты пациентов с ДГПЖ с оригинальным препаратом тамсулозина в капсулах с модифицированным высвобождением и воспроизведенных препаратов тамсулозина.

В зависимости от уровня простатического специфического антигена (ПСА) пациенты были разделены на три группы. Максимальное из исследованных образцов сродство тамсулозина (Омник) отмечено во всех трех группах больных. В группе пациентов с ДГПЖ и уровнем

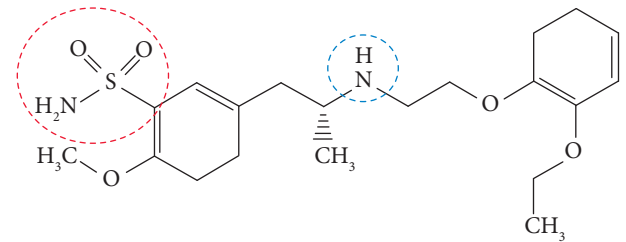


Рис. 4. Химическая формула тамсулозина. Синим пунктиром отмечен участок, взаимодействующий с активным центром AP (фармакодинамика). Красным пунктиром выделена химическая группировка, определяющая важные фармакокинетические свойства тамсулозина – низкий объем распределения (0,2 л/кг)

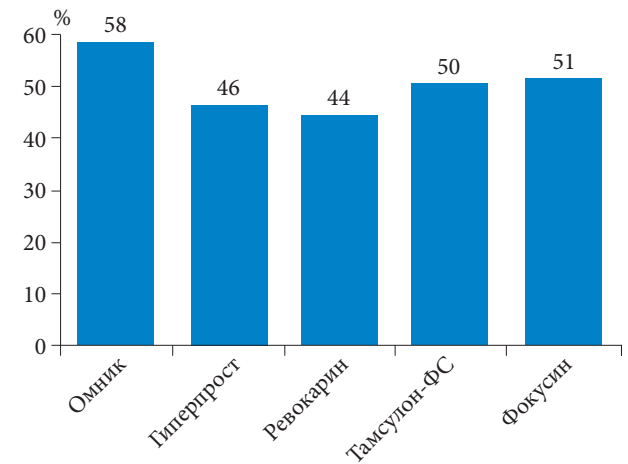


Рис. 5. Величина связывающей способности альфа-1A-AP у пациентов с ПСА в пределах 4–10 нг/мл

ПСА < 4 нг/мл значение относительной связывающей способности, отражающей степень оккупации альфа-1A-AP, было максимальным для Омника, статистически значимые отличия были получены при сравнении Омника с Гиперпростом и Ревокарином. Во второй группе пациентов с уровнем ПСА в пределах 4,0–10 нг/мл наибольшее значение степени оккупации альфа-1A-AP также было характерно для Омника. У него было выявлено достоверно более высокое значение относительной избирательной способности по сравнению с Гиперпростом и Ревокарином (рис. 5). В третью группу включали пациентов со значением ПСА более 10 нг/мл. Статистически значимых отличий препаратов получить не удалось, что, по мне-



нию авторов, обусловлено малой выборкой. Таким образом, можно заключить, что фармакодинамические исследования *in vitro*, выполненные на клиническом материале, не выявили статистически значимых отличий между

препаратами Омник и Фокусин ($p > 0,05$).

Заключение

На основании данных сравнительных исследований, представленных в открытых источ-

никах информации, препарат тамсулозина под торговым названием Фокусин, в отличие от других изученных генерических препаратов, может быть назван качественно воспроизведенным препаратом. ☺

Литература

1. *Мартов А.Г., Ергаков Д.В.* Терапия симптомов нижних мочевых путей, обусловленных доброкачественной гиперплазией предстательной железы // Эффективная фармакотерапия. 2016. Вып. 23. Урология и нефрология. № 3. С. 6–12.
2. *Roehrborn C.G., Schwinn D.A.* Alpha1-adrenergic receptors and their inhibitors in lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia // J. Urol. 2004. Vol. 171. № 3. P. 1029–1035.
3. *Schwinn D.A., Roehrborn C.G.* Alpha1-adrenoceptor subtypes and lower urinary tract symptoms // Int. J. Urol. 2008. Vol.15. № 3. P. 193–199.
4. *Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И.* Терапия альфа-адреноблокаторами у больных ДГПЖ // Лечащий врач. 2007. № 4. С. 4–10.
5. *Nickel J.C., Sander S., Moon T.D.* A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of α -adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia // Int. J. Clin. Pract. 2008. Vol. 62. № 10. P. 1547–1559.
6. *Oelke M., Gericke A., Michel M.C.* Cardiovascular and ocular safety of α 1-adrenoceptor antagonists in the treatment of male lower urinary tract symptoms // Expert Opin. Drug Saf. 2014. Vol. 13. № 9. P. 1187–1197.
7. *Яровой С.К.* Силодозин – новый препарат группы селективных α 1-адреноблокаторов // Экспериментальная и клиническая урология. 2012. № 3. С. 57–62.
8. *Montorsi F.* Profile of silodosin // Eur. Urol. Suppl. 2010. Vol. 4. № 9. P. 491–495.
9. *Nickel J.C., Sander S., Moon T.D.* A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of α -adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia // Int. J. Clin. Pract. 2008. Vol. 62. № 10. P. 1547–1559.
10. *Hutchison A., Farmer R., Verhamme K. et al.* The efficacy of drugs for the treatment of LUTS/BPH, a study in 6 European countries // Eur. Urol. 2007. Vol. 51. № 1. P. 207–215.
11. *Djavan B.* α 1-adrenoceptor antagonists for the treatment of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): state of the art // Eur. Urol. Suppl. 2004. Vol. 3. № 4. P. 23–30.
12. *Michel M.C., Korstanje C., Krauwinkel W., Kuipers M.* The Pharmacokinetic profile of tamsulosin oral controlled absorption system (OCAS) // Eur. Urol. Suppl. 2005. Vol. 4. № 2. P. 15–24.
13. *Lyseng-Williamson K.A., Jarvis B., Wagstaff A.J.* Tamsulosin: an update of its role in the management of lower urinary tract symptoms // Drugs. 2002. Vol. 62. № 1. P. 135–167.
14. *Michel M.C., Korstanje C., Krauwinkel W.* Cardiovascular safety of tamsulosin modified release in the fasted and fed state in elderly healthy subjects // Eur. Urol. Suppl. 2005. Vol. 4. № 2. P. 9–14.
15. *Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б., Камаев А.В., Кривобородов Г.Г.* Оригинальный и генерические тамсулозины: есть ли разница? // Медицинский совет. 2014. № 19. С. 80–88.
16. *Пушкарь Д.Ю., Белоусов Ю.Б., Раснер П.И.* Исследование степени уроселективности препарата омник (тамсулозин) и его генерических аналогов // Consilium Medicum. 2009. Т. 11. № 7. С. 66–69.
17. The central role of pKa in drug discovery // www.soci.org/-/media/Files/Conference-Downloads/2013/Young-Chemists-in-Industry-2013/Harry_Mackenzie_Presentation.ashx?la=en.
18. Фокусин. Инструкция по медицинскому применению препарата // www.rlsnet.ru/tn_index_id_66965.htm.
19. Государственный реестр лекарственных средств // www.grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=48012ab6-49cf-4ca4-b58c-d42c72f935e7&t=0138e800-4280-4761-9afa-7aca28ca4707.

Pharmacological Aspects of the Benign Prostatic Hyperplasia Treatment with Alpha-Receptor Blockers

A.S. Dukhanin

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Contact person: Aleksandr Sergeevich Dukhanin, das03@rambler.ru

Data on the pharmacological, functional and clinical uroselectivity of alpha1-adrenergic blockers is systematized. The questions of practical evaluation of undesirable drug interaction are discussed. The comparative data of studies of pharmaceutical and pharmacodynamic equivalence of reference and reproduced tamsulosin preparations are discussed in detail.

Key words: *alpha-adrenergic receptors, uroselectivity, equivalence, rational pharmacotherapy*



Посвящается 120-летию со дня рождения И.А. Кассирского

XIII Национальный конгресс терапевтов

21–23 ноября 2018 года

Москва  КРОКУС ЭКСПО

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

Зарегистрироваться на сайте www.congress.rnmot.ru

Оргкомитет

117420, Москва, а/я 1
телефон: +7 (495) 518-26-70
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

Конгресс-оператор



ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: +7 (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru



Тадалафил в лечении эректильной дисфункции

Н.Д. Ахвледиани, И.П. Матюхов

Адрес для переписки: Ника Джумберович Ахвледиани, nikandros@yandex.ru

На примере тадалафила рассматриваются возможности лечения эректильной дисфункции препаратами группы ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа. Отмечаются такие преимущества тадалафила, как пролонгированное действие, отсутствие зависимости от приема пищи и алкоголя, низкая частота развития побочных явлений, наличие различных дозировок, что позволяет подобрать оптимальную дозу и повышает приверженность к лечению.

Ключевые слова: эректильная дисфункция, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, тадалафил

Эректильная дисфункция (ЭД) – неспособность достижения или поддержания эрекции, позволяющей осуществить коитус. Более чем у 67% мужчин ухудшение качества сексуальной жизни происходит по причине нарушений эрекции. Распространенность заболевания коррелирует с возрастом. ЭД выявляется у 40% мужчин в возрасте 40–50 лет, у 57% – в возрасте 50–60 лет и у 70% – старше 60 лет [1]. Ожидается, что к 2025 г. нарушениями эрекции будут страдать более 300 млн мужчин [2]. При определении тактики лечения следует учитывать, что 31,5–44% мужского населения остаются сексуально активными до 80 лет [3]. На сегодняшний день препаратами первой линии терапии ЭД являются ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5), ко-

торые применяются для терапии нарушений эрекции с 1998 г. [4, 5]. При сексуальной стимуляции сначала активируется парасимпатическая нервная система, после чего происходит высвобождение из эндотелия сосудов релаксирующего фактора – оксида азота, который приводит к накоплению циклического гуанозинмонофосфата в кавернозной ткани и релаксации стенок приносящих артерий и кавернозных тел. Следствием активного заполнения артериальной кровью пещеристых тел полового члена становится сдавление венул, что позволяет заблокировать отток крови, провоцируя тем самым возникновение эрекции [6]. Важно отметить, что при угнетении внутриклеточной активности ФДЭ-5 даже незначительная активация гуанилатциклазы способна вызвать резкое повышение

концентрации циклического гуанозинмонофосфата внутри клетки. В результате снижается тонус гладкомышечного каркаса кровеносных сосудов с дальнейшим падением артериального давления. Именно поэтому применение нитратов противопоказано при назначении ингибиторов ФДЭ-5. В настоящее время на российском рынке представлены четыре ингибитора ФДЭ-5: силденафил, тадалафил, варденафил и уденафил. Говоря о фармакодинамических свойствах этих препаратов, необходимо отметить селективность их влияния на ФДЭ. Так, силденафил и варденафил обладают схожей селективностью по отношению к ФДЭ-5. Кроме того, они оказывают слабый угнетающий эффект в отношении ФДЭ-1 и 6. Известно, что блокирование ФДЭ-6 может провоцировать нарушения цветоощущения [7]. Воздействие на ФДЭ-1 приводит к возникновению побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. В отличие от других препаратов обсуждаемой группы сродство тадалафила к ФДЭ-1 существенно слабее [7]. Доказано, что данный препарат, высокоселективный в отношении ФДЭ-5, в меньшей степени ингибирует ФДЭ-6, что позволяет сводить к минимуму вероятность возникновения побочных явлений, в частности со стороны зрения



[8, 9]. При этом молекула тадалафила обладает высоким сродством к ФДЭ-11, которая найдена в мышечной ткани. По этой причине у пациентов, принимающих тадалафил, чаще встречаются миалгии и боли в спине [10]. Однако ежедневный прием тадалафила в низких дозах (2,5–5 мг) позволяет в три – пять раз снизить частоту и выраженность головной боли, тошноты, головокружений, миалгии, покраснения лица по сравнению с его приемом по требованию в дозе 10–20 мг. Низкий уровень развития побочных эффектов тадалафила обусловлен длительным периодом полувыведения препарата, что позволяет использовать его в невысоких дозах [11]. Ряд исследований выявили отсутствие серьезных побочных явлений на фоне ежедневного приема тадалафила [12, 13]. Кроме этого, было установлено, что на фоне длительного приема тадалафила частота побочных эффектов со временем существенно снижалась [14].

Тадалафил был одобрен для клинического применения в Европе в феврале 2003 г. и с тех пор стал препаратом выбора для большинства мужчин с ЭД [15, 16]. Его эффективность подтверждена результатами большого количества рандомизированных плацебоконтролируемых исследований. На примере 2102 больных ЭД было доказано, что вероятность осуществления успешной попытки коитуса возрастала на 61 и 72% после приема 10 и 20 мг тадалафила соответственно. Более 80% мужчин отметили улучшение качества эрекции, у 54% показатели Международного индекса эректильной функции (International Index of Erectile Function) соответствовали норме [17].

С. McMahon и соавт. проанализировали результаты лечения мужчин с ЭД. Из 70 мужчин, принимающих тадалафил (20 мг) по требованию, 73% дали ответы, свидетельствующие о существенном улучшении качества эрекции [18]. По данным D. Hatzichristou и соавт., больные, страдающие са-

харным диабетом, также отмечали улучшение эректильной функции на фоне ежедневного приема тадалафила без выраженных изменений уровня гликированного гемоглобина [19].

Помимо достоинств, характерных для всего класса ингибиторов ФДЭ-5, тадалафил обладает рядом уникальных свойств. Его период полувыведения составляет 17,5 часов, что обеспечивает более чем 36-часовое действие лекарственного средства [20]. Такая продолжительность особенно актуальна для молодых пациентов с высокой половой активностью. Ежедневный прием тадалафила (5 мг) позволяет поддерживать терапевтический уровень лекарства в организме мужчины, достаточный для сохранения спонтанности половой жизни и не требующий предварительного планирования полового акта. Установлено, что 79,2% женщин предпочли, чтобы их партнер принимал тадалафил, а не силденафил, ссылаясь на более комфортный подход к сексуальным контактам и близости [21]. Таким образом, спонтанность сексуальной жизни на фоне ежедневной терапии тадалафилем – важный и привлекательный фактор для большинства партнерш мужчин, страдающих расстройствами эрекции. В другом исследовании было показано, что постоянный прием тадалафила 5 мг/сут как эффективный метод лечения ЭД удовлетворял и мужчин, и их половых партнерш [22].

В. Broek и соавт. осуществили комплексный анализ пяти рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований, проводившихся в 74 медицинских центрах и включавших 1112 мужчин в возрасте от 22 до 82 лет с разными формами и степенями тяжести ЭД. Больные получали тадалафил в суточной дозе 2,5, 5, 10, 20 мг или плацебо в течение 12 недель. С целью оценки эффективности лечения применялись специализированные опросники: Международный индекс эректильной функции,

Тадалафил в сравнении с другими представителями группы ингибиторов ФДЭ-5 обладает рядом неоспоримых преимуществ. В первую очередь это связано с продолжительностью его действия, обусловленной длительным периодом полувыведения препарата. Постоянная концентрация лекарственного средства в крови позволяет сохранить спонтанность половых контактов

Профиль сексуальных отношений (Sexual Encounter Profile), Вопрос глобальной оценки (Global Assessment Question) «Улучшилась ли Ваша эрекция на фоне лечения в течение последних четырех недель». Среди больных, принимавших тадалафил в дозе 20 мг/сут, нормальная эректильная функция была достигнута в 59% случаев по сравнению с 11% в контрольной группе (оценка по Международному индексу эректильной функции). Доля удачных попыток осуществления полового акта составила 75% в сравнении с 32% в группе плацебо (по Профилю сексуальных отношений). От 73 до 80% коитусов, которые совершались пациентами в промежутке между 30 минутами и 36 часами после приема тадалафила, оказались успешными. Через 12 недель об улучшении эрекции сообщили 81% мужчин из основной группы и только 35% из группы плацебо (Опросник глобальной оценки). Стоит отметить тот факт, что на эффективность тадалафила не оказали существенного влияния ни возраст больных, ни этиология ЭД [23].

При лечении расстройств эрекции тадалафилем 20 мг отмечалось значимое улучшение оргазмической и эякуляторной функций относительно исходного уровня у большинства мужчин. Данные были получены при оценке ре-



В 2018 г. на отечественном рынке появился первый дженерик тадалафила под торговым названием Динамико Лонг (компания «Тева»). Препарат биоэквивалентен оригинальному препарату (Сиалис) и в марте этого года стал доступен в дозировке 20 мг. Динамико Лонг производится из израильской субстанции на родине компании «Тева» – в Израиле, с соблюдением самых современных требований и стандартов качества

результатов 17 плацебоконтролируемых исследований, в которых принял участие 3581 больной ЭД. Установлено, что у 66% мужчин, принимавших тадалафил (5, 10 и 20 мг) на протяжении 12 недель, отмечалось существенное улучшение эякуляторной функции по сравнению с 36% в группе плацебо ($p < 0,001$). У 66% больных ЭД мужчин положительно изменилось и качество оргазма (в группе плацебо – 35%, $p < 0,001$) [24]. Главное преимущество тадалафила, благодаря которому большинство пациентов отдают ему предпочтение, – продолжительность действия [25]. Так, в 45% наблюдений причиной выбора тадалафила была длительность

его действия, а в 37% – эффективность [26]. По данным J.R. Tolra и соавт., 50% мужчин объясняли выбор тадалафила возможностью ведения активной сексуальной жизни на следующий день после приема лекарства [27]. Еще одним преимуществом тадалафила в отличие от силденафила является тот факт, что жирная пища и алкоголь не влияют на его фармакокинетику [22].

Важный показатель эффективности лекарственного средства – приверженность пациента к проводимому лечению. В крупнейшем европейском наблюдательном полугодовом исследовании (EDOS) пациенты, которым был назначен ингибитор ФДЭ-5, могли менять один препарат на другой. 89% пациентов, получавших тадалафил, принимали его до конца исследования. Аналогичный показатель для силденафила и варденафила составил 64%. Прекращая терапию тадалафилом, около 25% позднее возобновляли его прием [28].

В 2018 г. на отечественном рынке появился первый дженерик тадалафила под торговым названием Динамико Лонг (компания «Тева»). Препарат биоэквивалентен оригинальному препарату (Сиалис) [29] и в марте этого года стал доступен в дозировке 20 мг. Динамико Лонг производится из израильской субстанции на родине компании «Тева» – в Израиле, с соблюдением

самых современных требований и стандартов качества [30].

Таким образом, тадалафил в сравнении с другими представителями группы ингибиторов ФДЭ-5 обладает рядом неоспоримых преимуществ. В первую очередь это связано с продолжительностью его действия, обусловленной длительным периодом полувыведения препарата. Постоянная концентрация лекарственного средства в крови позволяет сохранить спонтанность половых контактов, что, безусловно, оказывает положительное влияние на качество жизни и пациентов, и их партнерш. Кроме того, тадалафил представлен в различных дозировках, что предоставляет возможность ежедневного применения препарата, повышает приверженность к лечению при сниженной вероятности возникновения побочных явлений. ☺

Отпускается по рецепту. Предназначено для информирования специалистов здравоохранения. Не предназначено для демонстрации пациентам. Статья подготовлена при поддержке компании ООО «Тева». За дополнительной информацией обращайтесь: ООО «Тева» Россия, 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35. Тел. +7 (495) 644-22-34, факс +7 (495) 644-22 35, www.teva.ru DYNL-RU-00035-DOK-PHARM

Литература

1. Feldman H.A., Goldstein I., Hatzichristou D.G. et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Ageing Study // J. Urol. 1994. Vol. 151. № 1. P. 54–61.
2. Ayta I.A., McKinlay J.B., Krane R.J. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences // BJU Int. 1999. Vol. 84. № 1. P. 50–56.
3. Braun M., Wassmer G., Klotz T. et al. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey' // Int. J. Impot. Res. 2000. Vol. 12. № 6. P. 305–311.
4. McVary K.T. Erectile dysfunction // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 357. № 24. P. 2472–2481
5. Локшин К.Л. Сравнительная характеристика силденафила и других ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа в лечении больных эректильной дисфункцией (обзор литературы) // РМЖ. 2013. Т. 21. № 18. С. 936–939.
6. Meuleman E.J. Prevalence of erectile dysfunction: need for treatment? // Int. J. Impot. Res. 2002. Vol. 14. Suppl. 1. P. S22–S28.
7. Gresser U., Gleiter C.H. Erectile dysfunction: comparison of efficacy and side effects of the PDE-5 inhibitors sildenafil, vardenafil and tadalafil – review of the literature // Eur. J. Med. Res. 2002. Vol. 7. № 10. P. 435–446.
8. Coward R.M., Carson C.C. Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction // Ther. Clin. Risk Manag. 2008. Vol. 4. № 6. P. 1315–1330.
9. Bischoff E. Potency, selectivity, and consequences of nonselectivity of PDE inhibition // Int. J. Impot. Res. 2004. Vol. 16. Suppl. 1. P. S11–S14.
10. Taylor J., Baldo O.B., Storey A. et al. Differences in sideeffect duration and related bother levels between phosphodiesterase type 5 inhibitors // BJU Int. 2009. Vol. 103. № 10. P. 1392–1395.



11. Donatucci C.F., Wong D.G., Giuliano F. et al. Efficacy and safety of tadalafil once daily: considerations for the practical application of a daily dosing option // *Curr. Med. Res. Opin.* 2008. Vol. 24. № 12. P. 3383–3392.
12. Francis S.H., Morris G.Z., Corbin J.D. Molecular mechanisms that could contribute to prolonged effectiveness of PDE5 inhibitors to improve erectile function // *Int. J. Impot. Res.* 2008. Vol. 20. № 4. P. 333–342.
13. Rubio-Aurioles E., Kim E.D., Rosen R.C. et al. Impact on erectile function and sexual quality of life of couples: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of tadalafil taken once daily // *J. Sex. Med.* 2009. Vol. 6. № 5. P. 1314–1323.
14. Porst H., Rajfer J., Casabé A. et al. Long-term safety and efficacy of tadalafil 5 mg dosed once daily in men with erectile dysfunction // *J. Sex. Med.* 2008. Vol. 5. № 9. P. 2160–2169.
15. Lue T.F. Erectile dysfunction // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 342. № 24. P. 1802–1813.
16. McVary K.T. Clinical practice. Erectile dysfunction // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. № 24. P. 2472–2481.
17. Carson C.C., Rajfer J., Eardley I. et al. The efficacy and safety of tadalafil: an update // *BJU Int.* 2004. Vol. 93. № 9. P. 1276–1281.
18. McMahon C. Comparison of efficacy, safety, and tolerability of on-demand tadalafil and daily dosed tadalafil for the treatment of erectile dysfunction // *J. Sex. Med.* 2005. Vol. 2. № 3. P. 415–425.
19. Hatzichristou D., Gambla M., Rubio-Aurioles E. et al. Efficacy of tadalafil once daily in men with diabetes mellitus and erectile dysfunction // *Diabet. Med.* 2008. Vol. 25. № 2. P. 138–146.
20. Wrishko R., Sorsaburu S., Wong D. et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetic overview of low-dose daily administration of tadalafil // *J. Sex. Med.* 2009. Vol. 6. № 7. P. 2039–2048.
21. Conaglen H.M., Conaglen J.V. Investigating women's preference for sildenafil or tadalafil use by their partners with erectile dysfunction: the partners' preference study // *J. Sex. Med.* 2008. Vol. 5. № 5. P. 1198–1207.
22. Althof S.E., Rubio-Aurioles E., Kingsberg S. et al. Impact of tadalafil once daily in men with erectile dysfunction— including a report of the partners' evaluation // *Urology.* 2010. Vol. 75. № 6. P. 1358–1363.
23. Brock G.B., McMahon C.G., Chen K.K. et al. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses // *J. Urol.* 2002. Vol. 168. № 4. Pt. 1. P. 1332–1336.
24. Paduch D.A., Bolyakov A., Polzer P.K., Watts S.D. Effects of 12 weeks of tadalafil treatment on ejaculatory and orgasmic dysfunction and sexual satisfaction in patients with mild to severe erectile dysfunction: integrated analysis of 17 placebo-controlled studies // *BJU Int.* 2013. Vol. 111. № 2. P. 334–343.
25. Von Keitz A., Rajfer J., Segal S. et al. A multicenter, randomized, double-blind, crossover study to evaluate patient preference between tadalafil and sildenafil // *Eur. Urol.* 2004. Vol. 45. № 4. P. 499–507.
26. Lee J., Pommerville P., Brock G. et al. Physician-rated patient preference and patient- and partner-rated preference for tadalafil or sildenafil citrate: results from the Canadian 'Treatment of Erectile Dysfunction' observational study // *BJU Int.* 2006. Vol. 98. № 3. P. 623–629.
27. Tolra J.R., Campana J.M., Ciutat L.F., Miranda E.F. Prospective, randomized, open-label, fixed-dose, crossover study to establish preference of patients with erectile dysfunction after taking the three PDE-5 inhibitors // *J. Sex. Med.* 2006. Vol. 3. № 5. P. 901–909.
28. Hatzichristou D., Haro J.M., Martin-Morales A. et al. Patterns of switching phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of erectile dysfunction: results from the Erectile Dysfunction Observational Study // *Int. J. Clin. Pract.* 2007. Vol. 61. № 11. P. 1850–1862.
29. Государственный реестр лекарственных средств // www.grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9d87922e-7710-4b5b-a490- ea44b0d31737&t.
30. Завод «Тева Фармацевтические Предприятия Лтд» (Кфар Саба, Израиль), на котором производится препарат Динамико Лонг, сертифицирован по стандарту GMP, устанавливающему требования к организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения. Сертификат GMP-00491/18/IL от 31.01.2018.

Урология

Tadalafil in the Treatment of Erectile Dysfunction

N.D. Akhvlediani, I.P. Matyukhov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University)

Contact person: Nika Dzhumberovich Akhvlediani, nikandros@yandex.ru

On the example of tadalafil, the possibilities of erectile dysfunction treatment with drugs of the group of phosphodiesterase inhibitors 5 type are discussed. Noticed such advantages of tadalafil as prolonged action, no dependence on food and alcohol, low incidence of side effects development, the presence of different dosages, allowing choosing the optimal dose which increases adherence to treatment.

Key words: *erectile dysfunction, phosphodiesterase inhibitors type 5, tadalafil*



Перспективы антимикробной терапии урогенитальных инфекций

8–9 февраля 2018 г. в ГК «Альфа» Измайлово состоялась XII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Рациональная фармакотерапия в урологии». Организаторами конференции выступили Министерство здравоохранения РФ, Российское общество урологов, МОО «Рациональная фармакотерапия в урологии» и НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Итоги конференции подводят члены оргкомитета д.м.н., профессор Т.С. ПЕРЕПАНОВА и В.А. ШАДЕРКИНА.

Открывая конференцию, директор НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН О.И. АПОЛИХИН приветствовал делегатов, гостей, докладчиков, представил иностранных гостей – председателя правления Европейской секции инфекций в урологии Европейской ассоциации урологов, президента урологического отделения Международного общества по химиотерапии, профессора Ф. Вагенленнера (F. Wagenlehner, Германия), члена правления Европейской секции инфекций в урологии Европейской ассоциации урологов, профессора Т. Кая (T. Cai, Италия), профессора Ф. Димитриадиса (F. Dimitriadis, Греция). Профессор О.И. Аполихин подчеркнул значимость конференции в свете растущей антибиотикорезистентности возбудителей мочевой инфекции.

С программным докладом «Современные подходы к ведению рецидивирующих инфекций мочевых путей» выступила заве-

дующая отделом НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина, председатель МОО «Рациональная фармакотерапия в урологии», д.м.н., профессор Т.С. Перепанова. Она подчеркнула важность лечения рецидивирующих инфекций мочевых путей с учетом патогенеза. Основными факторами рецидивов неосложненной инфекции являются вирулентность возбудителей (уропатогенной кишечной палочки) на фоне несостоятельности мукозального иммунитета, разрушение защитного слоя слизистой оболочки мочевого пузыря из-за частых уrogenитальных инфекций или гормональной недостаточности и персистенция возбудителей в поверхностном слое слизистой оболочки мочевого пузыря в виде покоящихся внутриклеточных резервуаров и внутриклеточных бактериальных сообществ. При осложненной инфекции частые рецидивы обусловлены формирующимися биопленками на слизистых оболочках мочевых путей, катетерах, дренажах, камнях, наличием мультирезистентных микроорганизмов. В такой ситуации необходимо прежде

всего устранить предрасполагающий фактор – очаг инфекции (катетеры, дренажи, стенты, камни), а не проводить длительное антибактериальное лечение синдрома системной воспалительной реакции. Частые курсы антимикробной терапии приводят к селекции мультирезистентных штаммов микроорганизмов, дисбиозу кишечника и влагалища. Кроме того, при осложненной рецидивирующей инфекции мочевых путей на фоне постоянной нерациональной антибиотикотерапии отмечается быстрый рост мультирезистентных и панрезистентных микроорганизмов. После отмены длительной антибактериальной профилактики симптомы нередко возвращаются. Они могут наблюдаться и без бактериурии по результатам посевов, или, наоборот, бессимптомная бактериурия может иметь место на фоне рецидивирующей инфекции мочевых путей. Поиск решений приводит к изменениям в уже имеющихся рекомендациях. Например, Федеральные российские клинические рекомендации не предлагают длительного приема антимикробных препаратов в субингибирующих дозах



XII Всероссийская научно-практическая конференция «Рациональная фармакотерапия в урологии – 2018»

при неосложненном рецидивирующем цистите, несмотря на то что такой метод указывается в рекомендациях других стран. Лечение обострений инфекции мочевых путей рекомендуется проводить полными курсовыми дозами антимикробных препаратов. На первое место выходят альтернативные методы лечения в виде:

- иммунотерапии – препарат Уро-Ваксом показал шестимесячную эффективность при приеме в течение трех месяцев по одной капсуле утром;
- фитотерапии – растительный лекарственный препарат Канефрон эффективен и безопасен для профилактики рецидивов инфекции мочевых путей при трехмесячном назначении;
- внутрипузырных инстилляций препаратов гиалуроновой кислоты;
- бактериофаготерапии, которая позволяет увеличить безрецидивный период и повысить качество жизни пациентов, при этом не вызывая селекции антибиотикостойчивых микроорганизмов.

Выступление и.о. ректора Смоленского государственного медицинского университета, главного внештатного специалиста по клинической микробиологии и антимикробной резистентности, д.м.н., профессора, члена-корреспондента РАН Р.С. КОЗЛОВА было посвящено стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации. Антимикробная резистентность несет биологические и экономические угрозы для всех стран без исключения, снижая эффективность мероприятий по профилактике и лечению инфекционных и паразитарных болезней человека, животных, растений и приводя к увеличению тяжести и длительности течения этих заболеваний. В качестве причин появления и раз-

вития антибиотикорезистентности профессор Р.С. Козлов назвал бесконтрольное применение антимикробных препаратов, химических и биологических средств в здравоохранении, сельском хозяйстве и пищевой промышленности. Эффект от внедрения новых антибиотиков ограничен, на что указывают результаты проведенных за последние 20 лет исследований, которые свидетельствуют о выявлении устойчивости микроорганизмов к новым антибиотикам в течение первого года. За десять лет разработка и производство новых антимикробных препаратов заметно снизились, в связи с чем США и страны Западной Европы оказывают большую государственную поддержку фармпроизводителям. Это привело к тому, что на последних стадиях клинических испытаний находятся 19 соединений: десять активны в отношении грамположительных возбудителей, пять – в отношении грамотрицательных и четыре соединения широкого спектра действия. Помимо создания новых антибиотиков необходимо поддерживать работу по оптимизации режимов антибиотикотерапии и применению альтернативных средств профилактики и лечения инфекционных заболеваний. Недостаточное внимание к этой проблеме может привести к значительному снижению эффективности затрат на антибактериальную терапию, которые в настоящее время составляют в среднем более 30% бюджета медицинских организаций Российской Федерации. Для решения вопроса на государственном уровне 25 сентября 2017 г. Председатель Правительства РФ Д.А. Медведев распорядился принять Стратегию предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 г. Реализация мероприятий по основным направлениям решения задач стратегии предусматривается в два этапа.

Первый этап (до 2020 г.):

- повышение осведомленности населения о рациональном применении противомикробных лекарственных препаратов, их адекватной замене, недопустимости самолечения, а также увеличение охвата населения пропагандой иммунопрофилактики и здорового образа жизни;
- профессиональная переподготовка 20% специалистов, ответственных за назначение противомикробных лекарственных препаратов и применение противомикробных химических и биологических средств, по вопросам предупреждения распространения антимикробной резистентности;
- повышение выявляемости резистентности к противомикробным препаратам, химическим и биологическим средствам форм возбудителей инфекционных болезней человека, животных и растений, установление базовых показателей, характеризующих распространенность антимикробной резистентности.

Второй этап (до 2030 г.):

- профессиональная переподготовка 100% специалистов, ответственных за назначение противомикробных лекарственных препаратов и применение противомикробных химических и биологических средств, по вопросам предупреждения распространения антимикробной резистентности;
- снижение числа случаев инфекционных заболеваний, связанных с оказанием медицинской помощи, вызванных микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью.

Профессор Ф. ВАГЕНЛЕННЕР подчеркнул огромное социально-экономическое бремя рецидивирующих инфекций мочевых путей. Он представил механизм персистенции уропатогенной кишечной палочки в зонтичных

УРОЛОГИЯ



клетках поверхностного слоя мочевого пузыря, указав на ее устойчивость к антибактериальным препаратам. Докладчик отметил клиническую эффективность иммунных препаратов в лечении пациентов с рецидивирующим циститом, заместительной эстрогенотерапии у женщин в постменопаузе с циститом, положительное оценил использование нового антибиотика цефтолозана/тазобактама при осложненном пиелонефрите.

Профессор Т. КАЙ предложил новый подход к лечению рецидивирующих инфекций мочевых путей. Во-первых, конкретный антибиотик должен выбираться с учетом не только активности в отношении возбудителя, но и низкого уровня резистентности к нему, а также фармакокинетических свойств (создание высокой концентрации в моче). Во-вторых, при назначении лечения необходимо принимать во внимание изменение микроорганизмов (возрастание вирулентности, антибиотикорезистентности) и самих пациентов (старение населения, увеличение числа сопутствующих заболеваний). В-третьих, длительное антибактериальное лечение ведет к дисбиозам, селекции резистентных штаммов. В-четвертых, антибиотикотерапия убивает микроорганизмы, но не предотвращает рецидив инфекции. В связи с этим акцент следует делать на фитотерапии рецидивирующих инфекций мочевых путей и оставлении без лечения бессимптомной бактериурии.

Стратегиям выбора при коморбидной патологии был посвящен доклад д.м.н., профессора Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, главного клинического фармаколога Департамента здравоохранения г. Москвы М.В. ЖУРАВЛЕВОЙ. В структуре коморбидной патологии традиционно лидируют артериальная гипертензия (80,1%), ишемическая болезнь

сердца (78,1%) и болезни мочевой системы (77,7%). Анализ аутопсий, выполненных в период с 2008 по 2012 г., показал, что пик коморбидной патологии наблюдается в возрасте 61–75 лет, когда почти у 40% пациентов имеются две болезни, у 26,5% – три болезни. Все это заставляет больных принимать большое количество лекарственных препаратов. Уже известно, что одновременный прием четырех-пяти препаратов приводит к развитию неблагоприятных побочных реакций в 4,5% случаев. Частота неблагоприятных побочных реакций значительно возрастает при назначении от десяти до 20 лекарственных препаратов одновременно и достигает 40%.

Среди факторов риска развития неблагоприятных явлений – заболевания почек (вследствие замедления выведения препаратов), увеличение концентрации препарата в крови, сопутствующая патология, полипрагмазия. Одним из редко обсуждаемых неблагоприятных явлений является способность некоторых препаратов:

- индуцировать развитие инфекции *Clostridium difficile* – у цефалоспоринов третьего поколения, фторхинолонов, линкозамидов (линкомицина, клиндамицина), противоопухолевых антибиотиков (доксорубицина), препаратов платины (цисплатина), антимагнетоболитов (5-фторурацила, метотрексата), циклофосфамида;
- вызывать развитие антибиотик-ассоциированной диареи;
- становиться причиной псевдомембранозного колита – в США и Европе летальность от клостридиального колита составляет 6–30%.

Далее профессор М.В. Журавлева остановилась на органоспецифической токсичности, подробно описав влияние антимикробных препаратов на ту или иную систему. В заключение докладчик рассказала о стратегии кон-

троля антимикробной терапии (СКАТ) в Москве. В более чем 15 стационарах созданы и внедрены внутренние протоколы эмпирической антибактериальной терапии с учетом стратификации риска пациентов для отделений хирургии, терапии, урологии, реанимации и интенсивной терапии. Пересмотр протоколов осуществляется каждые 6–12 месяцев.

Доклад заведующего кафедрой общей и клинической фармакологии РУДН, заместителя главного врача по терапии ГКБ № 24 (Москва), д.м.н., профессора С.К. ЗЫРЯНОВА был посвящен современным возможностям и перспективам лечения уроинфекций. Всемирная организация здравоохранения выделила 12 наиболее опасных возбудителей заболеваний и разделила их на три категории в зависимости от неотложности ситуации: критический, высокий и средний уровень приоритетности для научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ по созданию новых антибиотиков.

Критически высокий уровень приоритетности:

- *Acinetobacter baumannii*, устойчивые к карбапенемам;
- *Pseudomonas aeruginosa*, устойчивые к карбапенемам;
- *Enterobacteriaceae*, устойчивые к карбапенемам, способные вырабатывать бета-лактамазы расширенного спектра.

Высокий уровень приоритетности:

- *Enterococcus faecium*, устойчивые к ванкомицину;
- *Staphylococcus aureus*, устойчивые к метициллину, умеренно чувствительные или устойчивые к ванкомицину;
- *Helicobacter pylori*, устойчивые к кларитромицину;
- *Campylobacter* spp., устойчивые к фторхинолонам;
- *Salmonellae*, устойчивые к фторхинолонам;
- *Neisseria gonorrhoeae*, устойчивые к цефалоспорином, фторхинолонам.



XII Всероссийская научно-практическая конференция «Рациональная фармакотерапия в урологии – 2018»

Средний уровень приоритетности:

- *Streptococcus pneumoniae*, не чувствительные к пенициллину;
- *Haemophilus influenzae*, устойчивые к ампициллину;
- *Shigella* spp., устойчивые к фторхинолонам.

В настоящее время фазы II и III клинических исследований проходят несколько антибактериальных препаратов для лечения инфекций, вызванных резистентной грамотрицательной флорой:

- карбапенем – ингибитор бета-лактамаз (имипенем (МК-7655));
- тетрациклин (эравациклин (TP-434));
- аминогликозид (плазомицин (ACHN-490));
- карбапенем + боронатный ингибитор бета-лактамаз (меропенем + RPX7009).

В докладе отмечалась эффективность нового комбинированного препарата цефтолозана/тазобактама, который среди прочих препаратов активен в отношении *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*. Большие надежды связаны с режимом двойной терапии карбапенемами при лечении инфекций, вызванных продуцирующими карбапенемазу *Klebsiella pneumoniae*. Предшествующая терапия, включавшая колистин, признана неэффективной. Эртапенем с дорипенемом или меропенемом назначались в течение 10–20 дней, и у всех пациентов отмечалось клиническое выздоровление без рецидива.

Невозможно правильно подобрать лечение без знания и понимания современных микробиологических методов диагностики. Как отметил заведующий лабораторией клинической микробиологии и антимикробной терапии Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева д.м.н. Д.А. ПОПОВ, основным

трендом клинической микробиологии в настоящее время можно назвать ускорение получения результатов. Остальные задачи микробиологической лаборатории остаются прежними – исследование материалов от пациентов, помощь лечащим врачам в интерпретации результатов исследований и выборе антибиотикотерапии, расшифровка механизмов резистентности, микробиологический мониторинг, участие в формировании формуляра лекарственных средств, санитарная бактериология. Установление этиологического диагноза можно ускорить при использовании молекулярно-генетических методов диагностики: полимеразной цепной реакции, флуоресцентной гибридизации, полимеразной цепной реакции + времяпролетной масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением (ESI-TOF MS), матричной лазерной десорбционной ионизационной времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS), полимеразной цепной реакции в реальном времени. К новым методам «быстрой» микробиологии относят мультиплексную флуоресцентную гибридизацию *in situ* и анализ микроскопических изображений, позволяющий отслеживать гибель микробных клеток в присутствии антибиотиков в режиме реального времени. При использовании этих методов результат идентификации возбудителей доступен в среднем через один-полтора часа, а результат определения чувствительности к антибиотикам – через пять часов, причем нижний предел детекции составляет 10^4 КОЕ/мл.

В рамках конференции был проведен круглый стол с главными урологами стран СНГ из Беларуси, Узбекистана, Кыргызстана, Казахстана, Молдовы, Туркменистана, Азербайджана, а также Монголии. Обсуждались вопросы антибиотикорезистентности возбу-

дителей урологической инфекции в разных странах. Была принята резолюция Экспертного совета урологов стран СНГ по вопросам подходов к диагностике и лечению доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

На конференции рассматривались также частные вопросы рациональной фармакотерапии во всех областях урологии – мочекаменной болезни, детской урологии, андрологии, урогинекологии. Были проведены школы по рациональной фармакотерапии андрологических заболеваний (модераторы д.м.н. Е.А. Ефремов, д.м.н., профессор В.А. Божедомов, д.м.н., профессор Н.Д. Ахвледиани), антимикробной профилактике инфекционно-воспалительных осложнений и заболеваний (д.м.н., профессор Т.С. Перепанова, д.м.н., профессор Л.А. Синякова), уродинамическим методам диагностики (д.м.н., профессор А.Г. Мартов, д.м.н., профессор З.К. Гаджиева), мочекаменной болезни (д.м.н., профессор В.С. Саенко, д.м.н. О.В. Константинова, к.м.н. М.Ю. Присянников).

В работе конференции приняли участие 827 человек (560 в зале и 267 онлайн) из 84 городов России, а также из стран СНГ и ближнего зарубежья (Украины, Беларуси, Казахстана, Туркменистана, Узбекистана, Кыргызстана, Азербайджана, Молдовы, Германии, Италии, Греции, Монголии). При регистрации (организационного взноса на конференции нет) все делегаты бесплатно получали сборник тезисов конференции, информационные материалы по лекарственным препаратам. Всем участникам выданы сертификаты и свидетельства о присвоении зачетных единиц (кредитно-балльный учет в рамках системы непрерывного медицинского образования). На выставочной экспозиции продукцию представили 27 отечественных и иностранных фармацевтических фирм. ☺

урология



Рациональная фармакотерапия андрологических заболеваний

Постоянные стрессы, малоподвижный образ жизни, неправильный режим дня, отсутствие сбалансированного питания, вредные привычки, ухудшающаяся экологическая обстановка негативно сказываются на здоровье мужчин. Неудивительно, что предупреждение, диагностика и лечение заболеваний мужской половой сферы – в центре внимания медицинской общественности. В рамках школы по андрологии ведущие отечественные эксперты рассмотрели вопросы диагностики и лечения таких социально значимых и распространенных заболеваний, как эректильная дисфункция и хронический простатит.

Стратегические вопросы фармакотерапии эректильной дисфункции

Среди главных проблем мужского здоровья – распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, социальный и психологический дискомфорт и рост частоты эректильной дисфункции (ЭД) – стойкой неспособностью к достижению или поддержанию эрекции, достаточной для успешного полового акта¹. По данным, которые привел д.м.н. Евгений Александрович ЕФРЕМОВ (НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва), эта проблема к 2025 г. затронет 322 млн мужчин во всем мире. Эректильная функция требует соподчиненной координации нескольких регуляторных систем: сердечно-сосудистой, эндокринной, центральной и периферической нервной и др. Нарушения в работе любой из них могут приводить к рас-

стройству эрекции. К сожалению, до сих пор врачи более чем в половине случаев ассоциируют возникновение ЭД с воспалительными заболеваниями предстательной железы. Между тем при лечении ЭД прежде всего следует оценивать состояние сердечно-сосудистой системы, поскольку эректильная функция во многом зависит от состояния сосудов и эндотелиальной функции в частности. Эндотелий имеет важнейшее значение в регуляции тонуса и роста сосудов, процессов адгезии лейкоцитов и балансов профибринолитической и протромбогенной активности. Решающую роль при этом играет образующийся в эндотелии оксид азота (NO), который расширяет или сужает просвет сосудов в соответствии с потребностью. Снижение концентрации NO, вызванное эндотелиальной дисфункцией, ведет к нарушениям эрекции.

Таким образом, распространенным патогенетическим фактором ЭД является поражение сосудов, причем это поражение всегда носит системный и последовательный характер. Кавернозные артерии подвергаются патологическим изменениям раньше, чем коронарные и каротидные, раньше происходит и снижение пенильной гемодинамики, поэтому нарушения эрекции могут служить маркером неблагополучия в сердечно-сосудистой системе. Так, у 67% пациентов ЭД предшествует симптомам сердечно-сосудистых заболеваний, а средний интервал между ЭД и смертью от сердечно-сосудистых заболеваний составляет десять лет². Один из наиболее авторитетных в этой проблеме специалистов профессор P. Montorsi в 2005 г. назвал ЭД «верхушкой айсберга» системных сосудистых заболеваний и указал на то, что изолированная ЭД – повод для дальнейшего обследования пациента, особенно состояния его сердечно-сосудистой системы.

¹ Пушкарь Д.Ю., Камалов А.А., Аль-Шукри С.Х. и др. Эпидемиологическое исследование распространенности эректильной дисфункции в Российской Федерации // РМЖ. 2012. Т. 20. № 3. С. 112–115.

² Montorsi P., Ravagnani P.M., Galli S. et al. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease. Role of coronary clinical presentation and extent of coronary vessels involvement: the COBRA trial // Eur. Heart J. 2006. Vol. 27. № 22. P. 2632–2639.



Школа по андрологии

Среди факторов риска ЭД – возраст, курение, гиподинамия, депрессия, ожирение, дислипидемия, метаболический синдром. Говоря о системных заболеваниях, приводящих к ЭД, следует выделить сахарный диабет, так как у мужчин, страдающих сахарным диабетом, помимо сосудистых нарушений в области пещеристых тел повреждаются окончания нервов и эндотелий. Частота ЭД среди пациентов с сахарным диабетом достигает 72%³. К ухудшению эректильной функции могут приводить и неврологические заболевания: рассеянный склероз, перенесенный ишемический или геморрагический инсульт, черепно-мозговая травма, болезни Паркинсона и Альцгеймера. Одной из причин ЭД является дефицит тестостерона, который неблагоприятно влияет на общее состояние здоровья и качество жизни мужчины, приводя к уменьшению мышечной массы и силы, снижению либидо, подавленному настроению, утомляемости.

Ятрогенная форма ЭД обусловлена приемом лекарственных препаратов (транквилизаторов, антидепрессантов, нейролептиков, тиазидных диуретиков, гипотензивных средств), действующих на допаминергическую, норадренергическую, серотонинергическую системы, которые в свою очередь ответственные за возникновение эрекции⁴. Среди гормональных препаратов, вызывающих расстройства эректильной функции, следует особо отметить эстрогены, прогестерон, кортикостероиды, кроме этого, подобными побочными эффектами обладают цитостатики, иммуномодуляторы и антиконвуль-

сантаы. Отдельно необходимо выделить хирургические вмешательства на предстательной железе (например, радикальная простатэктомия), которые неизбежно ухудшают эректильную функцию.

Комплексная диагностика, направленная на поиск причины эректильных расстройств, включает физикальное обследование, сексологическое тестирование с использованием валидных шкал, лабораторное исследование, в том числе общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови, гормональный статус, инструментальное обследование. Среди последних Е.А. Ефремов выделил исследование эндотелиальной функции, которая служит маркером системной артериальной недостаточности у пациентов с ЭД, фармакодоплерографию сосудов полового члена, мониторинг ночных пенильных тумесценций, электромиографию полового члена.

Лечение ЭД начинают с воздействия на модифицируемые факторы риска развития и причин ЭД. Отрицательное влияние на половую функцию мужчин оказывают стресс, малоподвижный образ жизни, избыточная масса тела, вредные привычки (курение, злоупотребление алкоголем). Если изменение образа жизни не привело к существенному улучшению эректильной функции, переходят к фармакотерапии. Препараты первой линии терапии – ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (силденафил, тадалафил, вardenafil, udenafil). Результативность такой терапии составляет от 74 до 97% в общей популяции. Среди причин неэффективнос-

ти лечения – индивидуальная реакция и сопутствующие заболевания, сопровождающиеся эндотелиальной дисфункцией: гипогонадизм, сахарный диабет, дислипидемия, артериальная гипертензия, симптомы нижних мочевых путей, ишемическая болезнь сердца. При компенсации этих хронических заболеваний эффективность лечения может возрасти, даже в случае приема того же самого ингибитора фосфодиэстеразы 5-го типа. Второй этап лечения – местная терапия (интракавернозные инъекции, внутриуретральный простагландин E₁, вакуумная помпа). Известно, что в целом эффективность консервативных методов достигает 95%. Наряду с медикаментозной терапией может использоваться клинически проверенная и эффективная технология – экстракорпоральная ударно-волновая терапия, которая усиливает неoангиогенез в кавернозной ткани, способствует увеличению выработки NO, фактора роста эндотелия сосудов и его рецепторов. В случае безуспешной консервативной терапии ЭД становится хирургическое вмешательство (имплантация пенильных протезов и сосудистые реконструкции).

В заключение Е.А. Ефремов подчеркнул, что эректильная дисфункция – междисциплинарная проблема, которая зачастую свидетельствует о более серьезной патологии, требующей комплексного подхода и усилий врачей различных специальностей. Терапия ЭД должна быть плановой, длительной, регулярной и сочетаться с лечением и коррекцией заболеваний, провоцирующих возникновение эректильных расстройств.

Урология

³ Adebuseye L.A., Olapade-Olaopa O.E., Ladipo M.M., Owoaje E.T. Prevalence and correlates of erectile dysfunction among primary care clinic attendees in Nigeria // Glob. J. Health Sci. 2012. Vol. 4. № 4. P. 107–117.

⁴ Ахведиани Н.Д., Алленов С.Н., Матюхов И.П., Иноятов Ж.Ш. Эректильная дисфункция: современное состояние проблемы // Медицинский совет. 2015. № 2. С. 28–32.



Хронический простатит: пересмотр медико-социальной роли и новые возможности мультидисциплинарного подхода

Используемая в настоящее время классификация простатита, предложенная Национальным институтом здоровья США в 1995 г., основана на разделении всех форм простатита в зависимости от наличия или отсутствия бактериального агента, лейкоцитов в секрете предстательной железы и клинических проявлений. Согласно этой классификации выделяют четыре категории простатита: острый бактериальный, хронический бактериальный, хронический простатит/синдром хронической тазовой боли (СХТБ) и бессимптомный простатит. Профессор, д.м.н. Владимир Александрович БОЖЕДОМОВ (НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова, МГУ им. М.В. Ломоносова) кратко охарактеризовал каждую из категорий. Острый бактериальный простатит (категория I) встречается достаточно редко – в 1–5% случаев⁵. Это острое инфекционное заболевание с признаками воспаления (повышенное количество лейкоцитов и наличие бактерий в моче) и общими признаками серьезной инфекции (повышение температуры тела, симптомы интоксикации). Если те же клинические признаки выражены в меньшей степени, а системные проявления отсутствуют, это свидетельствует о переходе бактериального простатита в хроническую форму (категория II) (5–10%).

Гораздо чаще встречается хронический простатит/СХТБ (категория III), ведущим клиническим симптомом которого является боль на протяжении более трех месяцев. Патогенные микроорганизмы в секрете простаты, эякуляте и моче, полученной после

массажа простаты, стандартными методами не обнаруживаются. Различают воспалительную форму (категория IIIA) (частота 40–65%), при которой отмечается повышенное количество лейкоцитов в секрете предстательной железы, эякуляте и порции мочи после массажа простаты, и невоспалительную форму (категория IIIB) (20–40%), при которой лейкоциты в указанных образцах отсутствуют.

Клинический опыт показывает, что границы между различными формами простатита размыты. Нарушение дренажной функции предстательной железы, закупорка протоков ацинусов железы гнойным секретом, снижение выделенного объема секрета после массажа предстательной железы при отсутствии увеличения в нем количества лейкоцитов «симулируют» хронический простатит категории IIIB. Восстановление оттока секрета в результате лекарственных и физиотерапевтических воздействий позволяет установить воспалительную природу хронического простатита (категория IIIA), а применение адекватных методов диагностики инфекций (не только посев, но и методы амплификации генов) – его истинную инфекционную природу (категория II).

При бессимптомном воспалительном простатите (категория IV) характерные для заболевания симптомы отсутствуют, а повышенная концентрация лейкоцитов в секрете предстательной железы, сперме и/или моче или гистологически диагностированное воспаление предстательной железы выявляются случайно. К инфекционным факторам, вызывающим воспаление при

стерильном посеве, относят некоторые внутриклеточные персистирующие микроорганизмы (*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* и др.) и анаэробы. Поэтому антибиотикотерапия в половине случаев эффективно устраняет воспаление при неинфекционном хроническом простатите.

Значение в этиологии простатита таких патогенов, как *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, доказано. А в последнее время накапливается все больше данных, подтверждающих участие в развитии хронического простатита хламидий, микоплазм, уреоплазм. Проникновение микроорганизмов в предстательную железу при хроническом простатите категорий I, II и IV возможно восходящим путем через уретру или трансректально лимфатическим путем. Рецидивы инфекционного воспалительного хронического простатита могут быть следствием персистенции микроорганизмов в предстательной железе, передачи половым путем и реинфекции из очага – кишечника. Диареи и запоры, связанные с нарушением барьерной функции прямой кишки, некоторые авторы рассматривают в качестве провоцирующего фактора хронического простатита.

Европейская ассоциация урологов рекомендует использовать при бактериальном простатите следующие диагностические методы⁶:

- пальцевое ректальное исследование для оценки состояния предстательной железы;
- культуральное исследование средней порции мочи у пациентов с симптомами острого простатита для диагностики и планирования целевого лечения;

⁵ Божедомов В.А. Современные возможности лечения хронического простатита // Андрология и урология. 2016. Т. 17. № 3. С. 10–22.

⁶ Engeler D., Baranowski A.P., Borovicka J. et al. Chronic pelvic pain /EAU, 2017.

Урология



- проба Meares и Stamey (четырёхстаканная проба мочи);
- микробиологическая оценка атипичных патогенов (*Chlamydia trachomatis* или *Mycoplasma hominis*) при хроническом бактериальном простатите;
- трансректальное ультразвуковое исследование (для того чтобы исключить абсцесс, кальцификацию предстательной железы и дилатацию семенных пузырьков).

Анализ эякулята и определение простатического специфического антигена не проводятся рутинно из-за большого числа ложноположительных результатов. Лечение хронического простатита при установленной этиологии направлено прежде всего на борьбу с инфекционными возбудителями воспалительного процесса. Международные рекомендации наиболее эффек-

тивными средствами называют фторхинолоны, триметоприм, сульфаниламиды, тетрациклины. Фторхинолоны, такие как левофлоксацин и ципрофлоксацин, считаются препаратами выбора ввиду благоприятных фармакокинетических свойств (высокой биодоступности и способности накапливаться в простате в высоких концентрациях) и низкой резистентности к абсолютному большинству микробов – этиологических факторов простатита. Если обнаружены или подозреваются внутриклеточные возбудители (*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* и др.), следует назначать тетрациклины (доксидиклин) или макролиды. Длительность курса антимикробной терапии должна составлять не менее четырех – шести недель. Более короткие курсы сопряжены с повышенным риском

рецидивирования. Профессор В.А. Божедомов подчеркнул, что терапия должна быть направлена не только против инфекции, но и против воспаления и нарушений опорожнения, поэтому помимо антибиотиков показано также применение противовоспалительных препаратов и альфа-адреноблокаторов, снижающих тонус шейки мочевого пузыря и протоков предстательной железы. Такая схема лечения получила обозначение «Три А» (antibiotics, anti-inflammatories, alpha-blockers)⁷. В лечении могут использоваться также различные физиотерапевтические методы, включая нейромодуляцию, для устранения застоя и улучшения дренажа предстательной железы при простатите невоспалительной природы. Хирургическое вмешательство показано только при возникновении осложнений.

Современные возможности снижения вероятности рецидивов хронического простатита

Современное медикаментозное лечение хронического простатита/СХТБ, согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов 2017 г., подразумевает применение широкого спектра препаратов: антибиотики, альфа-1-адреноблокаторы, ингибиторы 5-альфа-редуктазы, нестероидные противовоспалительные препараты⁶. В рекомендациях также отмечено, что некоторые фитопрепараты эффективны в купировании боли и оказывают общее благоприятное влияние при простатическом болевом синдроме (уровень доказательности IA). Как отметил д.м.н., профессор Ника Джумберович АХВЛЕДИАНИ (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова), среди многих фитопрепаратов с до-

казанной при воспалительном хроническом простатите/СХТБ эффективностью в рекомендациях назван Цернилтон[®]. Цернилтон[®] и Цернилтон[®] форте содержат микробиологически ферментированный экстракт пыльцы растений. В их состав входят Graminex[™] G60 (гидрофильная фракция) и Graminex[™] GFX (липофильная фракция) в соотношении 20:1. Гидрофильная фракция ответственна за противовоспалительный и противоотечный эффект. Она подавляет циклооксигеназу и 5-липооксигеназу, под действием которых из арахидоновой кислоты образуются лейкотриены и простагландины – ключевые медиаторы воспаления. Липофильная фракция, в состав которой входят фито-

стеролы, обеспечивает блокаду 5-альфа-редуктазы, тем самым замедляя рост клеток предстательной железы при доброкачественной гиперплазии простаты. Лекарственные препараты Цернилтон[®] и Цернилтон[®] форте способствуют устранению болевого синдрома, уменьшению объема предстательной железы, а также воспаления и отека ткани простаты (рисунок). Цернилтон[®] уже давно применяется в клинической практике и не раз подтверждал эффективность и безопасность в лечении пациентов с хроническим простатитом и доброкачественной гиперплазией предстательной железы в клинических исследованиях. Профессор Н.Д. Ахвледиани привел результаты нескольких из них. Е. Rugendorff и соавт. (1993)⁸ изучили эффективность терапии препаратом Цернилтон[®] у 72 пациентов без осложняющих те-

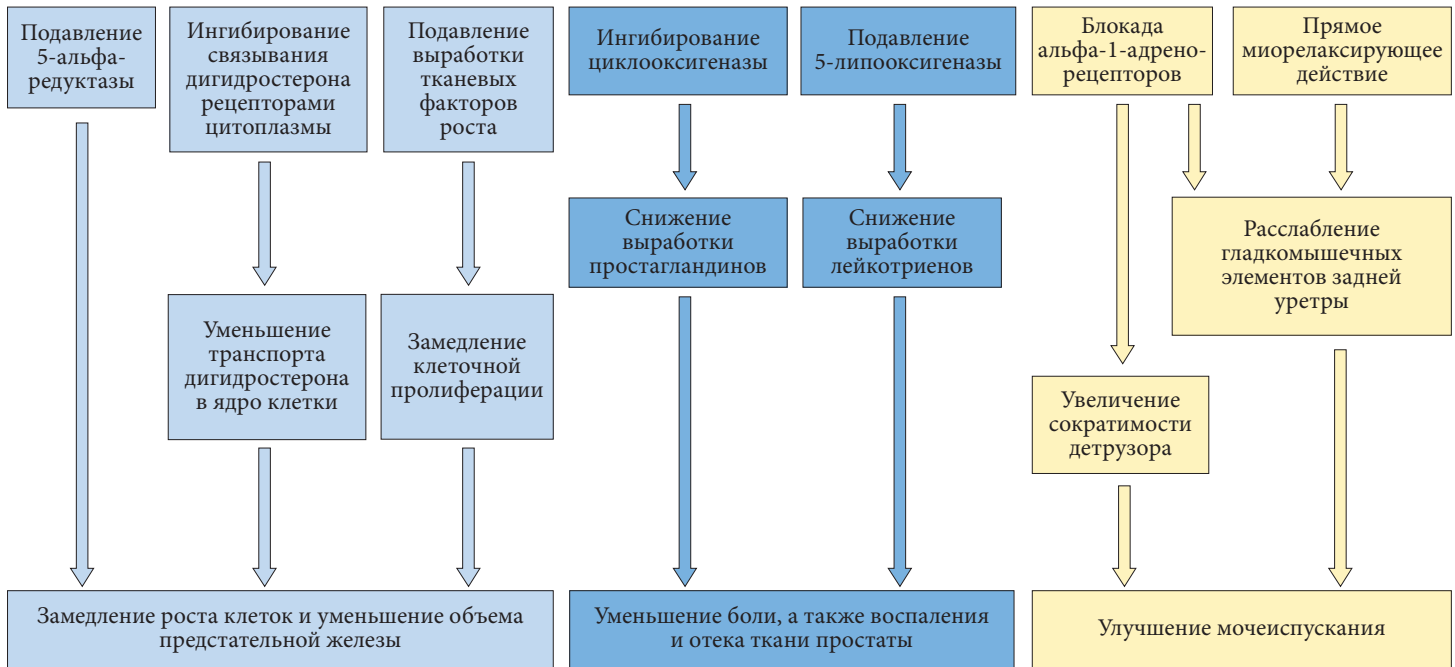
урология

⁷ Божедомов В.А. Хронический простатит: новая парадигма лечения // Урология. 2016. Приложение 3. С. 78–90.

⁸ Rugendorff E.W., Weidner W., Ebeling L., Buck A.C. Results of treatment with pollen extract (Cernilton N) in chronic prostatitis and prostatodynia // Br. J. Urol. 1993. Vol. 71. № 4. P. 433–438.



XII Всероссийская научно-практическая конференция
«Рациональная фармакотерапия в урологии – 2018»



Механизм действия препарата Цернилтон®

чение хронического простатита факторов и у 18 пациентов с сопутствующими заболеваниями (склероз шейки мочевого пузыря, стриктура уретры и камни простаты). Мужчины принимали Цернилтон® по одной таблетке три раза в день в течение шести месяцев. В группе пациентов без факторов, усугубляющих течение заболевания, эффективность терапии отмечена в 78% случаев (у больных с наличием таковых улучшение зарегистрировано в 6% случаев). На фоне лечения наблюдалось улучшение общего самочувствия, о чем свидетельствовало избавление от дискомфорта, боли, учащенного мочеиспускания в ночное и дневное время (68, 70, 55 и 48% соответственно). Положительные результаты терапии препаратом Цернилтон® подтверждались объективными методами исследования.

По данным урофлоуметрии, максимальная объемная скорость мочеиспускания возросла с $15,9 \pm 5,2$ до $19,0 \pm 7,2$ мл/с через три месяца от начала терапии, достигнув через шесть месяцев $23,9 \pm 10,6$ мл/с ($p < 0,001$). В 96,7% наблюдений переносимость лечения была хорошей. Работу, на которую ссылаются эксперты Европейской ассоциации урологов, выполнили F.M. Wagenlehner и соавт. в 2009 г. Это было многоцентровое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, в ходе которого 139 пациентов с воспалительным СХТБ (категория IIIA) были разделены на две группы⁹. Пациенты первой группы ($n = 70$) принимали Цернилтон® по две таблетки три раза в день, пациенты второй группы получали плацебо в течение 12 недель. Эффективность лечения оценивалась по Шкале симптомов

хронического простатита и синдрома тазовых болей у мужчин по версии Национального института здоровья США (National Institute of Health Chronic Prostatitis Symptom Index – NIH-CPSI). Среди пациентов, принимавших препарат Цернилтон®, положительная динамика (снижение общего балла NIH-CPSI более чем на 25%) наблюдалась в 70,6% случаев, в группе плацебо – в 50% ($p = 0,0141$). Отличия между группами были выявлены в первую очередь по домену боли и качества жизни. Побочные эффекты были незначительными. В 2008 г. в НИИ урологии и на кафедре урологии ММА им. И.М. Сеченова было проведено открытое рандомизированное исследование по сравнению эффективности применения препарата Цернилтон® в двух различных дозах¹⁰. В исследовании приняли участие 48 мужчин в возрасте

⁹ Wagenlehner F.M., Schneider H., Ludwig M. et al. A pollen extract (Cernilton) in patients with inflammatory chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome: a multicentre, randomised, prospective, double-blind, placebocontrolled phase 3 study // Eur. Urol. 2009. Vol. 56. № 3. P. 544–551.

¹⁰ Аполухин О.И., Сивков А.В., Ощепков В.Н. и др. Эффективность и безопасность экстракта пыльцы разнородных растений Цернилтон у больных хроническим абактериальным простатитом // Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. 2009. № 1. С. 6–8.



СЕКРЕТНЫЙ АГЕНТ МУЖСКОГО ЗДОРОВЬЯ

Цернилтон® и Цернилтон® форте обладают комплексным механизмом действия и оказывают эффекты:¹

- Уменьшение воспалительного процесса
- Избирательная блокада $\alpha 1$ -адренорецепторов
- Ингибирование 5 α -редуктазы

Могут использоваться при назначении стандартных² схем лечения острого, хронического простатита и ДГПЖ



Способствуют уменьшению частоты и степени выраженности рецидивов ХП³

Препятствуют прогрессированию и развитию осложнений ДГПЖ³



Микробиологически ферментированный экстракт пыльцы разнообразных растений



Наивысшая степень доказательности EAU Guidelines 2018⁴



Производство соответствует международным стандартам качества

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Цернилтон® таблетки. Регистрационное удостоверение П № 014227/01 от 06.06.2008.

2. Использование $\alpha 1$ -адреноблокаторов, ингибиторов тестостерон-5-альфа редуктазы, противовоспалительных и других лек. препаратов прописанных в стандартах лечения МИН.ЗДРАВ РФ в лечении ХП и ДГПЖ.

3. Журнал «Урология», 2010, №1 «Сравнительное клиническое рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата у пациентов с хроническим неинфекционным простатитом» О.И. Аполихин, Ю.Г. Аляев, А.В. Сивков, А.З. Винаров, В.Н. Ощепков, Н.Г. Кешишев, Д.А. Бедретдинова, Н.Д. Ахвледiani.

4. Официальные рекомендации Европейской Ассоциации Урологов.



ООО Группа компаний «Граминекс – фарма»
Эксклюзивный представитель Graminex LLC (USA)
в России и странах СНГ

117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 16, корпус 2, офис 147
телефон: +7 (499) 124-02-21, факс: +7 (499) 124-11-80
www.cernilton.ru; e-mail: info@cernilton.ru



18–50 лет с хроническим простатитом (IIIА) длительностью не менее шести месяцев. В первую группу вошли 25 пациентов, которые принимали Цернилтон® по две таблетки три раза в день, во вторую – 23 пациента, которые принимали Цернилтон® по одной таблетке три раза в день в течение трех месяцев. В ходе исследования трижды (исходно, через три и шесть месяцев) проводилась оценка как субъективных (шкала NIH-CPSI, Международная шкала оценки симптомов заболеваний предстательной железы – IPSS), так и объективных (урофлоуметрия, анализ секрета простаты, ультразвуковое исследование простаты) параметров.

Выраженный симптоматический эффект был зарегистрирован у пациентов и первой, и второй группы. Общий балл по шкале NIH-CPSI через шесть месяцев уменьшился на 57 и 48% соответственно. Достоверная разница ($p < 0,001$) в пользу первой группы позволяет предположить наличие дозозависимого эффекта. В группе пациентов, принимавших Цернилтон® по две таблетки, выраженнее ослабевала боль, улучшалось мочеиспускание (исчезали дизурические явления). Улучшение качества жизни – важный контрольный показатель оценки эффективности лекарственных средств. В первой группе умень-

Цернилтон® способствует устранению болевого синдрома, уменьшению объема предстательной железы, а также воспаления и отека ткани простаты. Препарат не раз подтверждал эффективность и безопасность в лечении пациентов с хроническим простатитом и доброкачественной гиперплазией предстательной железы в исследованиях и клинической практике

шение числа баллов на третьем визите по сравнению с первым составило 63% ($p < 0,001$), а во второй группе – 60% ($p < 0,001$). Противовоспалительный эффект препарата Цернилтон® оценивали по динамике числа лейкоцитов в секрете предстательной железы. На фоне терапии был зарегистрирован выраженный статистически достоверный и стойкий эффект. Так, в первой группе отмечено уменьшение числа лейкоцитов секрета на третьем визите по сравнению с первым – на 82% ($p < 0,001$), во второй группе – на 65% ($p < 0,001$). Важно отметить, что побочных эффектов и существенных нежелательных явлений у пациентов обеих групп на фоне приема препарата Цернилтон® не зарегистрировано. Результаты проведенного исследования позволяют сделать вывод, что Цернилтон® оказывает

выраженное симптоматическое и противовоспалительное действие при лечении абактериального простатита (категория IIIА), которое сохраняется на протяжении как минимум шести месяцев. Полученные данные подтверждаются как субъективными, так и объективными параметрами. Подводя итоги, профессор Н.Д. Ахвледиани подчеркнул, что Цернилтон® обладает комплексным механизмом действия: замедляет рост клеток и уменьшает объем предстательной железы, уменьшает боль, воспаление и отек ткани простаты, улучшает мочеиспускание. При этом основные эффекты препарата сохраняются и после отмены лечения. Цернилтон® может быть рекомендован при хроническом простатите/СХТБ как эффективное средство с минимумом побочных эффектов.

Заключение

В рамках школы по андрологии рассматривались вопросы диагностики и лечения эректильной дисфункции и хронического простатита. Подчеркивалась роль консервативной терапии. Так, в лечении ЭД высоко эффективны ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, а хронического простатита/СХТБ (категория III) – антибиотики, альфа-1-адреноблокаторы, ин-

гибиторы 5-альфа-редуктазы, а также фитопрепараты, которые характеризуются достаточной эффективностью при низкой токсичности и высоком профиле безопасности. В клинических рекомендациях Европейской ассоциации урологов сообщается о терапевтическом эффекте фитопрепарата Цернилтон® в лечении болевого синдрома при хроническом простатите/СХТБ. Результаты ряда исследований,

проведенных в нашей стране и за рубежом, свидетельствуют о том, что препарат Цернилтон® оказывает противовоспалительное, противоотечное, миорелаксирующее действие, способствует устранению болевого синдрома, регуляции метаболических процессов и улучшению эректильной функции. Препарат показан к применению в составе комплексной терапии не только острого и хронического простатита, но и доброкачественной гиперплазии предстательной железы. 🌐



КОНГРЕСС МОСКОВСКИХ ХИРУРГОВ

ИННОВАЦИИ И ПРАКТИКА

29–30 мая 2018, Москва, Крокус Экспо

Сайт: <https://moscow.surgery>

13 направлений хирургического профиля. Мастер-классы. Новые методики. Зарубежные специалисты

Основные научные направления

- Экстренная хирургия: проблемы и перспективы
- Плановая абдоминальная хирургия: нерешенные вопросы
- Хирургия толстой и прямой кишки: сложный выбор
- Торакальная хирургия: современные тенденции
- Новые технологии в гнойной хирургии
- Инновации в сосудистой хирургии
- Хирургия грыж передней брюшной стенки
- Стационарзамещающие формы хирургической помощи
- Современные возможности эндоскопических методов лечения
- Непрерывное обучение хирургов в Москве
- Эндокринная и метаболическая хирургия
- Детская хирургия
- Онкохирургия сегодня, завтра

“ *В столице доступны все виды высокотехнологичной медицинской помощи*
Профессор А.И. Хрипун, руководитель Департамента здравоохранения города Москвы,
председатель оргкомитета конгресса



Правительство
Москвы



Департамент
здравоохранения
города Москвы



Российское
Общество
Хирургов

Конгресс-оператор:



ООО КСТ Интерфорум
Телефон: +7 (495) 722-64-20
E-mail: mail@interforum.pro



Боткинская
Больница
Москва 1910

Сайт: <https://moscow.surgery>
Телефон: +7 (499) 490-03-03
E-mail: mail@moscow.surgery



МЕЖРЕГИОНАЛЬНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ КОНФЕРЕНЦИИ

ХИРУРГИЧЕСКИЙ БОЛЬНОЙ

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД С ПОЗИЦИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Организаторами конференции являются:

- Ассоциация гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ
- Общество эндоскопических хирургов России (РОЭХ)
- Московское научное общество анестезиологов-реаниматологов (РОО "МНОАР")

География конференций



Календарь конференций

- | | |
|--------------------------|-------------------------|
| 24 марта, Тула | 29 сентября, Ставрополь |
| 7 апреля, Ижевск | 20 октября, Рязань |
| 19 мая, Чебоксары | 10 ноября, Владикавказ |
| 26 мая, Великий Новгород | 1 декабря, Саранск |
| 2 июня, Курск | |

Основные темы:

- Хирургический больной. Кто лечит: хирург или команда?
- Хирургический больной: взгляд терапевта
- Нутритивная поддержка в периоперационном периоде
- Инфекционные осложнения: кто виноват и что делать?
- Минимизация хирургической агрессии: роль хирурга
- Минимизация хирургической агрессии: роль анестезиолога-реаниматолога
- Кровосберегающие технологии в хирургии
- Периоперационное обезболивание
- Профилактика венозных тромбоземболических осложнений
- Хирургические осложнения: где предел совершенства

Принять участие в конференции могут врачи разных специальностей, курирующие хирургических больных: хирурги, анестезиологи-реаниматологи, гинекологи, урологи, онкологи, травматологи, клинические фармакологи, трансфузиологи, терапевты, организаторы здравоохранения, реабилитологи

Реклама



Конгресс-оператор

ООО «КСТ Интерфорум»

Москва, ул. Профсоюзная, 57

Тел./факс: +7 (495) 722-64-20, +7 (495) 518-26-70

Электронная почта: mail@interforum.pro

Подробности на сайте www.surgicalpatient.ru



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!
23–25 октября 2018 года состоится
XVII РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС
«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»



Это одно из важнейших событий года в жизни педиатрической общественности страны. Конгресс вносит достойный вклад в решение проблемы повышения квалификации детских врачей и других специалистов, работающих в области охраны здоровья детей.

Научно-практические симпозиумы, семинары, школы, круглые столы и дискуссии будут посвящены актуальным проблемам и новейшим достижениям в диагностике и лечении в различных разделах педиатрии: аллергологии и иммунологии, гастроэнтерологии, гематологии, вакцинопрофилактике, эндокринологии, кардиологии, генетических заболеваний, неврологии, нефрологии, неонатологии, нутрициологии, пульмонологии, экопатологии. Научная программа будет содержать результаты последних научных достижений в диагностике, лечении и профилактике наиболее распространенных болезней детского возраста. В рамках конгресса будут проведены мероприятия для молодых ученых: конференция «Таболкинские чтения» и конкурс молодых ученых по специальностям «педиатрия» и «стоматология» с вручением дипломов.

На конгрессе будет работать тематическая выставка, в которой примут участие ведущие российские и зарубежные компании, действующие на фармацевтическом рынке в области медицинской техники и детского питания, будут представлены новые лекарственные препараты, биологически активные добавки, современные нутрициологические средства, новейшее лабораторное, диагностическое и лечебное оборудование.

Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» участвует в программе непрерывного медицинского образования. Для достижения образовательных целей программа сбалансирована по времени и включает мультимедийные презентации, интерактивные лекции, дискуссии, круглые столы, сессии «вопрос – ответ» и клинические разборы. По завершении проводится тестирование, по результатам которого будут выдаваться сертификаты НМО.

Организаторы конгресса:

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. Пирогова

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ им. академика Ю.Е. Вельтищева

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ

АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ РОССИИ

ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ

НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ

НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ

ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ

СОЮЗ ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ

РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ПИТАНИЯ РАМН

Прием тезисов до 20 июня 2018 года

2018

Москва, 23–25 октября

СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:

125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2,

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии

Оргкомитет XVII Российского конгресса

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

Тел. +7 (926) 525-16-82, e-mail: congress@pedklin.ru, www.congress2018.pedklin.ru

реклама

УРОЛОГ ЗНАЕТ, О ЧЕМ МОЛЧАТ МУЖЧИНЫ

БОЛЕЕ 10 ЛЕТ

ЗАБОТИМСЯ О МУЖСКОМ ЗДОРОВЬЕ¹



РУ ЛС-001633

РУ ЛС-000133

ВЕРНЫЙ КУРС
НА МУЖСКОЕ ЗДОРОВЬЕ^{*2,3}

SANOFI 

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ФОКУСИН®

Регистрационный номер: ЛС-001633. Торговое название препарата: Фокусин®. Международное непатентованное название: тамсулозин. Лекарственная форма: капсулы с модифицированным высвобождением. **Активное вещество:** тамсулозина гидрохлорид 0,4 мг. **Показания:** лечение функциональных расстройств при доброкачественной гиперплазии предстательной железы. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата; ортостатическая гипотензия (в т.ч. в анамнезе); выраженная печеночная недостаточность; возраст до 18 лет. **С осторожностью:** хроническая почечная недостаточность (со снижением клиренса креатинина ниже 10 мл/мин); артериальная гипотензия (в т.ч. ортостатическая); запланированная операция по поводу катаракты; при совместном использовании с мощными или умеренно активными ингибиторами изофермента СYP3A4. **Побочные действия:** см. полную инструкцию по применению. Указаны часто и нечасто встречающиеся: головокружение, головная боль, сердцебиение, ортостатическая гипотензия, ринит, кожная сыпь, зуд, крапивница, астенический синдром.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПЕНЕСТЕР®

Регистрационный номер: ЛС-000133. Торговое название препарата: Пенестер®. Международное непатентованное название: финастерид. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Активное вещество:** финастерид 5 мг. **Показания:** лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) и профилактика урологических осложнений с целью снижения риска острой задержки мочи, снижения риска необходимости проведения хирургических вмешательств, в том числе трансуретральной резекции простаты и простатэктомии. Лечение с целью уменьшения размеров увеличенной предстательной железы, улучшения мочеиспускания и уменьшения выраженности симптомов, связанных с ДГПЖ. В сочетании с доксозозином для снижения риска прогрессирования симптомов, связанных с ДГПЖ. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к финастериду и/или другим компонентам препарата; возраст до 18 лет; беременность и применение препарата у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом; наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или нарушение всасывания глюкозы/галактозы. **С осторожностью:** пациентам с большим объемом остаточной мочи и/или существенно сниженной скоростью мочеиспускания; пациентам с печеночной недостаточностью; лицам пожилого возраста. **Побочные действия:** см. полную инструкцию по применению. Указаны часто и нечасто встречающиеся: снижение либидо, кожная сыпь, нарушение сексуальной функции, нарушение эякуляции, уменьшение объема эякулята, увеличение грудных желез, болезненность в области грудных желез.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением необходимо ознакомиться с полной версией инструкции по медицинскому применению

*Препараты тамсулозин и финастерид включены в российские и международные рекомендации по лечению ДГПЖ^{4,5}

1. Регистрационное удостоверение препарата Фокусин®. ЛС-001633 http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=73a9d4ae-d580-472c-82cd-e4d5f4a958ee&t= (дата последнего обращения 30.03.2017).
2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Фокусин® от 09.08.2017.
3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Пенестер® от 09.08.2017.
4. Treatment of Non-neurogenic Male LUTS // European Association of Urology [Электронный ресурс], 24.08.2017. URL: <http://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/#5>.
5. Урология. Российские клинические рекомендации. Под ред. Ю.Г.Аляева, П.В.Глыбочко, Д.Ю.Пушкаря. Медфорум. 2018. 544 с.

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция).

125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22, тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru