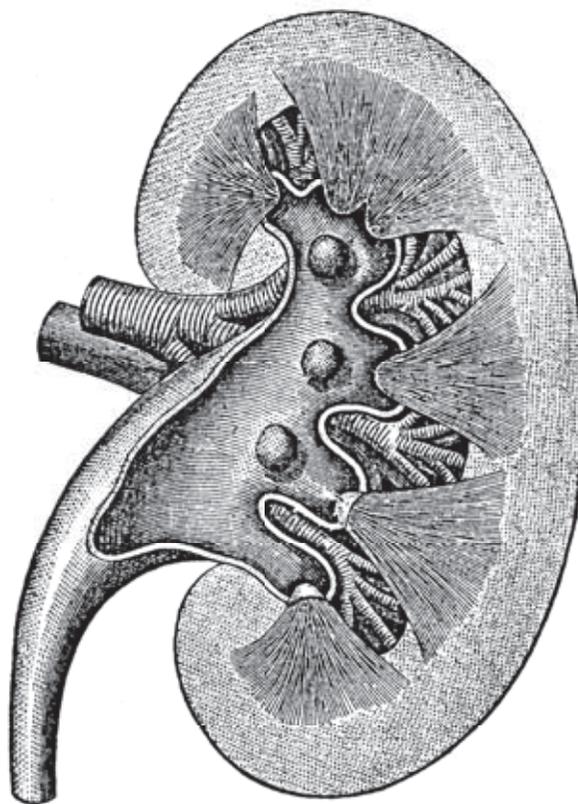
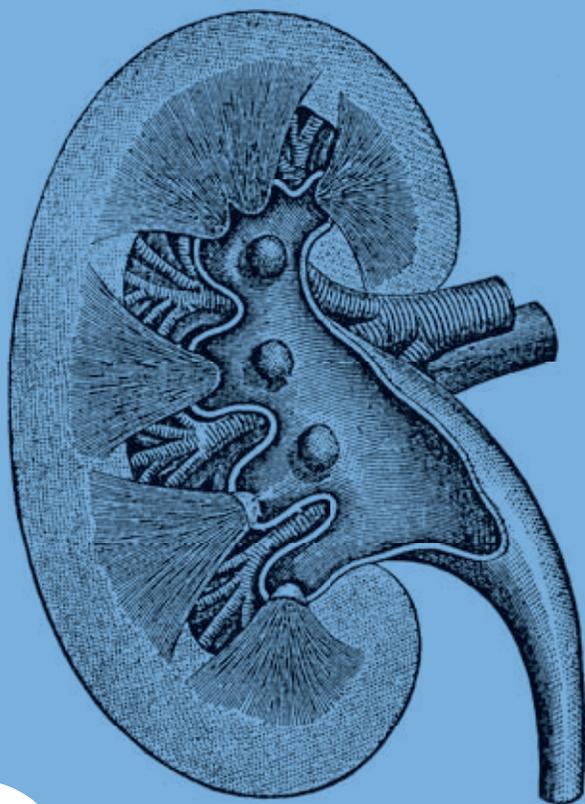


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

урология и нефрология №3, 2017



№

32

Силденафил в терапии эректильной дисфункции

6

Метафилактика мочекаменной болезни: роль фитопрепаратов

28

Онкопрофилактические свойства витамина D

34



umedp.ru

Свежие выпуски и архив журнала

XII Всероссийская научно-практическая конференция

«Рациональная фармакотерапия в УРОЛОГИИ – 2018»

8–9 февраля 2018 г.

Центральный дом ученых РАН, Москва, ул. Пречистенка, д. 16

Основные научно-практические направления конференции

- Недавние достижения в проблеме урогенитальной инфекции
- Новые антибиотики в лечении инфекции почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов
- Антимикробное управление – от цистита до уросепсиса: какой наилучший путь борьбы с антимикробной резистентностью?
- Неантимикробное лечение и профилактика неосложненного цистита
- Как минимизировать коллатеральный эффект антибактериального лечения (C. difficile, мультирезистентные штаммы, БЛРС)
- Рецидивирующие инфекции мочевых путей: где очаги инфекции? Что важнее: вирулентность возбудителя или ответная реакция организма?
- Асимптоматическая бактериурия – лечить или не лечить?
- Новый взлет вакцинопрофилактики и бактериофаготерапии мочевой инфекции
- Обсуждение изменений в Европейском руководстве по урогенитальным инфекциям 2017 г.
- Пленарное заседание «Уросепсис»
 - ✓ Новые определения сепсиса, синдрома системной воспалительной реакции в 2016 г.
 - ✓ Новые критерии диагностики уросепсиса
- ✓ Результаты международного исследования по уросепсису SERPENS-study
- Круглый стол «Роль ИППП для мочевой инфекции»
- Принципы антимикробной политики в стационаре
- Принципы разработки формуляра лекарственных средств для урологических заболеваний
- Дозирование антимикробных препаратов в условиях мультирезистентных возбудителей урогенитальной инфекции
- Школа по клинической фармакологии для урологов
- Фитотерапия в урологии
- Метафилактика мочекаменной болезни
- Фармакоэкономика лекарственной терапии урологических заболеваний
- Рациональная фармакотерапия андрологических заболеваний
- Влияние лекарственных препаратов на сперматогенез
- Расстройства мочеиспускания, возможности фармакотерапии
- Андрогендефицитные состояния
- Антисептики, дезинфектанты и внутрибольничная инфекция
- Нежелательные побочные действия лекарственных препаратов
- Оригинальные лекарственные средства и генерики

**Конференция будет аккредитована в системе непрерывного медицинского образования (НМО).
Каждый участник конференции получит сертификат и соответствующие баллы.**

В работе конференции примут участие члены правления Европейской секции инфекций в урологии Европейской урологической ассоциации: **Florian Wagenlehner** (Германия), **Tommaso Cai** (Италия), **Fotios Dimitriadis** (Греция, Япония), **Gert Dohle** (Голландия), **Перепанова Тамара Сергеевна** (Россия) и ведущие отечественные эксперты.

Организаторы конференции:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
- Российское общество урологов
- Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Оргкомитет:

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 105425, Москва, 3-я Парковая ул., д. 51
Тел.: (499)164-77-35

Размещение тезисов. Прием тезисов и работ молодых ученых до 8 декабря 2017 г. по адресу: medforum2008@mail.ru. Тезисы необходимо высылать вложенным файлом в формате MS Word с обязательным указанием адреса электронной почты автора. Объем тезисов не более 3000 знаков (включая пробелы). В работе должны быть отражены актуальность темы, цель, задачи, материалы и методы исследования, результаты, выводы. Тезисы не должны содержать графиков и таблиц.

Условия участия. Участие для врачей бесплатное. Регистрация участников конференции на сайте www.uro.ru. Окончание online-регистрации – 5 февраля 2018 г. По вопросам участия в выставочной экспозиции и спонсорской поддержки обращаться в компанию АМИ «Медфорум». Тел.: (495) 234-07-34, доб. 119, e-mail: n.naumova@medforum-agency.ru

Генеральный информационный спонсор:



Информационные спонсоры:



Организатор выставочной экспозиции:



DISCOVERYMED

XII междисциплинарная
научно-практическая конференция
«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
УРОЛОГИИ И ГИНЕКОЛОГИИ»

(инфекции, доброкачественные
и злокачественные новообразования,
мочекаменная болезнь и др.)



1 декабря 2017 г.

с 9.00 до 17.30

Место проведения: Санкт-Петербург, Сокоc отель
(ст.м. "Технологический институт", Батайский пер., д.3А)

круглый стол

практикум
амбулаторного
уролога и гинеколога

- Дискуссионные вопросы репродуктологии
- Профилактика, лечение и метафилактика мочекаменной болезни
- Особенности ведения пациента с доброкачественной гиперплазией предстательной железы
- Современные подходы к гормональной контрацепции

!!! Оргкомитет конференции:

ООО «ДискавериМед»
Издательский Дом «Терра Медика»
тел./ф. (812) 274-08-62, 327-76-22
e-mail: expo@terramedica.spb.ru
<http://www.discoverymed.ru>





При поддержке ФГБУ
«Научный центр акушерства,
гинекологии и перинатологии
им. ак. В.И.Кулакова МЗ РФ»



Информационный партнёр
Российского Общества Урологов



АНДРОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ
КОНФЕРЕНЦИИ

2017

- СТАВРОПОЛЬ
- РОСТОВ-НА-ДОНУ
- УФА
- ВОРОНЕЖ
- КАЗАНЬ
- АСТРАХАНЬ
- ИВАНОВО
- ОМСК
- САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
- НОВОСИБИРСК

♂ МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ

- I.1. Факторы риска мужского бесплодия
- I.2. Генетические аспекты мужского бесплодия
- I.3. Особенности диагностики мужчин с бесплодием
- I.4. Тактика лечения мужчин с бесплодием
- I.5. Варикоцеле и бесплодие: есть ли связь?
- I.6. Азооспермия: эпидемиология, классификация, патогенез и диагностика
- I.7. Тактика ведения мужчин с азооспермией
- I.8. Прогностические факторы эффективности биопсии яичка
- I.9. Методы подготовки мужчин с азооспермией перед биопсией яичка
- I.10. Способы хирургического получения сперматозоидов
- I.11. Фрагментация ДНК сперматозоидов: от теории к практике
- I.12. Привычное невынашивание беременности: роль мужчины
- I.13. Репродуктивная функция у мужчин после 40 лет
- I.14. Острые и хронические заболевания органов мошонки

👤 ЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ У МУЖЧИН

- II.1. Гипогонадизм: эпидемиология, патогенез, диагностика
- II.2. Методы лечения гипогонадизма у мужчин
- II.3. Гипогонадизм и ЭД: научные и практические аспекты
- II.4. Метаболический синдром в урологии

♀ ЖЕНСКИЙ ФАКТОР СЕМЕЙНОГО БЕСПЛОДИЯ И ВРТ: ЧТО ДОЛЖЕН ЗНАТЬ АНДРОЛОГ

- V.1. Обследование, диагностика, восстановление фертильности
- V.2. Синхронность работы гинеколога-репродуктолога и уролога-андролога

⚡ РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКАЯ АНДРОЛОГИЯ

- III.1. Современные возможности реконструкции уретры
- III.2. Хирургическая коррекция врожденных и приобретенных искривлений полового члена
- III.3. Перелом полового члена
- III.4. Этиопатогенез, диагностика и лечение ишемического и неишемического приапизма

👤 СЕКСУАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ У МУЖЧИН

- IV.1. Эректильная дисфункция: эпидемиология, патогенез, диагностика и лечение
- IV.2. Хирургические методы лечения ЭД
- IV.3. Особенности диагностики и лечения ЭД у больных после радикальной простатэктомии
- IV.4. Индивидуализация терапии у пациентов с ЭД
- IV.5. Эякуляторные нарушения у мужчин: особенности диагностики и лечения
- IV.6. Сексуальная функция у мужчин с венозными нарушениями
- IV.7. Сексуальная функция у мужчин с ДГПЖ
- IV.8. Симптомы нижних мочевых путей у мужчин: современные методы диагностики и лечения
- IV.9. Роль ударно-волновой терапии в лечении мужчин с органической ЭД

Обзор международных периодических изданий по андрологии:
ежемесячная новостная рассылка после регистрации на сайте

androschool.ru



реклама

Эффективная
фармакотерапия. 32/2017.
Урология и нефрология. № 3

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.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. Д.Ф. ХРИТИНИН

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,

В.А. КОВАЛЕВ, 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. ЗИМЕНКОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Н. НИКАШИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Тираж 8500 экз.

Выходит 7 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.umedr.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.umedr.ru

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен

в перечень рецензируемых научных изданий ВАК

и индексируется в системе РИНЦ

Содержание

Клинические исследования

- Л.Г. СПИВАК, Д.В. ПЛАТОНОВА
Применение различных форм выпуска силденафила цитрата
в терапии эректильной дисфункции 6
- С.И. ГАМИДОВ, Р.И. ОВЧИННИКОВ, А.Ю. ПОПОВА
Комбинированная терапия эректильной дисфункции 12
- А.Ю. ПОПОВА, С.И. ГАМИДОВ, Р.И. ОВЧИННИКОВ
Применение продукта Бруди Плюс в лечении бесплодия у пациентов
с повышенным индексом фрагментации ДНК сперматозоидов 22

Клиническая эффективность

- М.Ю. ПРОСЯННИКОВ, О.В. КОНСТАНТИНОВА, Н.В. АНОХИН
Роль фитотерапии в метафилактике мочекаменной болезни 28

Лекции для врачей

- И.А. ТЮЗИКОВ, С.Ю. КАЛИНЧЕНКО, М.И. ЖИЛЕНКО
Витамин D и гормональный канцерогенез при раке предстательной железы 34

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.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

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

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

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, V.A. KOVALEV,

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

Clinical Studies

L.G. SPIVAK, D.V. PLATONOVA

Use of Sildenafil Citrate Various Dosage Forms in the Treatment of Erectile Dysfunction

6

S.I. GAMIDOV, R.I. OVCHINNIKOV, A.Yu. POPOVA

Combined Therapy of Erectile Dysfunction

12

A.Yu. POPOVA, S.I. GAMIDOV, R.I. OVCHINNIKOV

Use of Product Brudi Plus in the Treatment of Infertility in Patients with a High Index of DNA Fragmentation of Sperm

22

Clinical Efficacy

M.Yu. PROSIANNIKOV, O.V. KONSTANTINOVA, N.V. ANOKHIN

Role of Phytotherapy in the Metaphylaxis of Urolithiasis

28

Clinical Lectures

I.A. TYUZIKOV, S.Yu. KALINCHENKO, M.I. ZHILENKO

Vitamin D and Hormonal Carcinogenesis in Prostate Cancer

34



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!
24-26 октября 2017 года состоится

XVI 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, экзопатологии.

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 «Таболинские 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 содержит 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 НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ПИТАНИЯ РАМН

2017
Москва, 24-26 октября

СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:
125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2,
Научно-исследовательский клинический институт педиатрии
Оргкомитет XVI Российского конгресса
«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»
Тел. +7 (926) 525-16-82, e-mail: congress@pedklin.ru, www.congress2017.pedklin.ru

реклама



Применение различных форм выпуска силденафила цитрата в терапии эректильной дисфункции

Л.Г. Спивак, Д.В. Платонова

Адрес для переписки: Леонид Григорьевич Спивак, leonid.spivak@gmail.com

В статье описаны результаты терапии пациентов с диагнозом «эректильная дисфункция». Пациенты принимали препараты Динамико и Динамико Форвард (действующее вещество – силденафил, ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа). Общая эффективность терапии препаратом Динамико составила 91%, препаратом Динамико Форвард – 89%. Лечение в целом переносилось хорошо. Препараты Динамико и Динамико Форвард могут быть использованы как препараты выбора у пациентов с сексуальной дисфункцией различной этиологии.

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

Эпидемиология

Распространенность эректильной дисфункции высока во всем мире [1]. Эректильная дисфункция – постоянная неспособность достичь эрекции и поддержать эрекцию, достаточную для совершения полового акта [2]. Первое описание нарушений эрекции было сделано еще 2000 лет до н.э. в Древнем Египте [3]. С тех пор неоднократно предпринимались попытки объяснения механизма как самой эрекции, так и эректильной дисфункции [4]. В XIX в. основной теорией возникновения эрекции считалась венозная окклюзия [3]. В современном понимании

физиологии эрекция – нейроваскулярный феномен, который связан с гормональным контролем, включающим артериальную дилатацию, расслабление гладкой трабекулярной мускулатуры и активацию корпоровеноокклюзионного механизма [2].

Множество исследований посвящено вопросу эректильной дисфункции, что подтверждает актуальность данной патологии. Одним из первых исследований нашего времени стало знаменитое Массачусетское исследование по изучению вопросов старения мужчин (Massachusetts Male Aging Study, 1994). Оказалось, что

около 52% мужчин в возрасте от 40 до 70 лет страдают эректильной дисфункцией. Тяжелое нарушение эректильной функции было отмечено у 10%, умеренная эректильная дисфункция – у 25%, минимальная – у 17% мужчин. Эректильная дисфункция может развиваться в любом возрасте. Однако ее частота увеличивается с возрастом: в средней возрастной группе (в возрасте 44–60 лет) эректильная дисфункция выявляется у 40% мужчин, а в старшей возрастной группе – у 70% мужчин [5, 6]. Проблема нарушения эректильной функции особенно актуальна в высокоразвитых странах. В США эректильной дисфункцией страдают от 10 до 30 млн мужчин, в Германии – от 3 до 4 млн [7]. В России, по данным эпидемиологического исследования, проблемы с эрекцией имеют 49,7% мужчин в возрасте 20–44 лет, 32% в возрасте 45–59 лет и 18,3% в возрасте 60–75 лет. Необходимо подчеркнуть, что практически половина мужчин (49,7%) находится в активном репродуктивном возрасте. При этом легкая степень эректильной дисфункции отмечена у 71,3% опрошенных, средняя степень – у 6,6%, тяжелая степень – у 12%.



Этиология

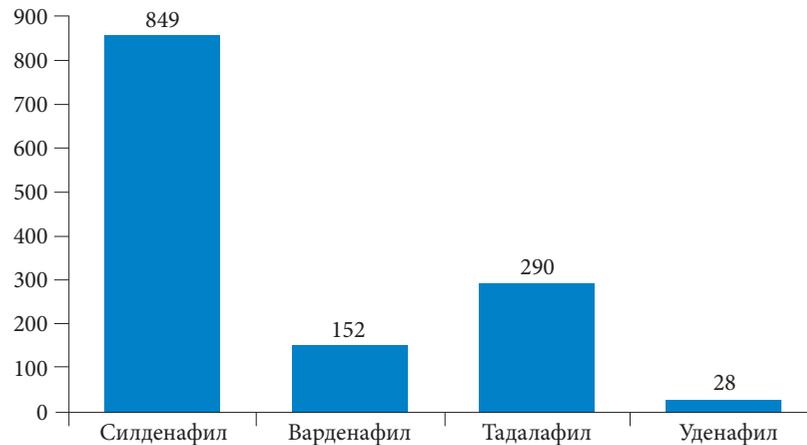
Данное патологическое состояние может быть вызвано различными причинами, чаще всего органическими. К ним относятся:

- системные заболевания (сердечно-сосудистые заболевания, почечная недостаточность, печеночная недостаточность);
- неврологические заболевания (болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз);
- заболевания полового члена (болезнь Пейрони);
- психические заболевания (депрессия);
- эндокринные заболевания (сахарный диабет, гипогонадизм, гипертиреоз, гипотиреоз, гиперпролактинемия);
- травмы (повреждение спинного и головного мозга), хирургические операции вмешательства, лучевая терапия области таза;
- вредные привычки (употребление алкоголя, курение);
- прием лекарственных средств (гипотензивных препаратов, антидепрессантов, гормонов, транквилизаторов) [8–10].

Большое количество исследований, ставивших перед собой задачу выяснения причин возникновения и механизма реализации эректильной дисфункции, показали, что данное расстройство возникает вследствие соматических заболеваний в 80% случаев [1].

Лекарственная терапия

Терапия пациентов с расстройством эрекции требует комплексного подхода, в котором отдельная роль отводится минимизации факторов риска развития эректильной дисфункции, ведению здорового образа жизни, поддержанию индекса массы тела в границах нормальных значений. Эти меры повышают эффективность лекарственных средств, применяемых для устранения эректильной дисфункции [11]. Вне зависимости от большого количества факторов (системных, артериальных, кавернозных, неврологических, гормональных, лекарственных, системных



Количество клинических исследований с применением ингибиторов ФДЭ-5 в базе данных PubMed

болезней и психологических), способных вызывать нарушение эректильной функции на разных уровнях этого физиологического акта, молекулярный механизм реализации эрекции остается прежним. Воздействие на гладкую мускулатуру препаратами ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5), которые способствуют повышению уровня циклического гуанозинмонофосфата или циклического аденозинмонофосфата, в подавляющем большинстве случаев позволяют восстановить эрекцию, не влияя на саму причину дисфункции [12]. В настоящее время ингибиторы ФДЭ-5, модуляторы естественной эрекции, являются препаратами первой линии терапии эректильной дисфункции [13]. Интересна история этого класса препаратов. Их предполагалось использовать для лечения легочной гипертензии, но в ходе клинических исследований было установлено явное улучшение качества половой жизни у пациентов мужского пола.

На данный момент в России зарегистрировано четыре ингибитора ФДЭ-5: силденафил, тадалафил, варденафил и уденафил. Препараты имеют схожую фармакодинамическую характеристику, но различные параметры фармакокинетики. Для достижения максимальной концентрации в крови силдена-

филу и варденафилу необходимо от 30 до 120 минут, уденафилу – от 30 до 90 минут, тадалафилу – от 30 минут до шести часов. Продолжительность действия силденафила составляет около четырех часов, варденафила – четыре-пять часов, уденафила – 24 часа, тадалафила – 36 часов. Из вышеописанных лекарственных средств наиболее изучен силденафил. Так, по состоянию на июнь 2017 г. в базе данных клинических исследований PubMed наибольшее количество исследований (более 800) посвящено именно этой лекарственной молекуле ингибитора ФДЭ-5 (рисунок).

В ряду препаратов силденафила следует отметить препараты Динамико и Динамико Форвард. Данные лекарственные средства выпускаются группой компаний «Тева» – мировым лидером по производству высококачественных дженерических препаратов [14]. Препарат Динамико представляет собой таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Это традиционная форма выпуска, рекомендуемая врачами для пациентов, привыкших к таблетированной форме лекарственных средств. Динамико Форвард – пленки, диспергируемые на языке. Этот препарат может быть актуален для пациентов, которые ориентированы на удобство применения, поскольку пленки не требуют запивания

Урoлогия



Удобство формы выпуска Динамико Форвард отметили 89% пациентов, принимавших данное лекарственное средство. 63% пациентов назвали преимуществом рассасываемую форму, не требующую запивания водой, 26% пациентов привлекли компактность упаковки и отсутствие визуального сходства с привычной таблетированной формой

водой [15] и упакованы в саше, что обуславливает их компактное хранение.

Применение молекулы ингибитора фосфодиэстеразы 5-го типа силденафила (Динамико и Динамико Форвард) в клинической практике

По данным исследования, проведенного J. McKinlay, с участием 639 пациентов старше 45 лет, несмотря на высокую распространенность заболевания и имеющуюся в арсенале уролога терапию, 90% пациентов никогда не обращаются к врачу [16]. К причинам нежелания пациентов обсуждать со специалистом нарушения эрекции относят следующие: стеснение перед доктором (74% респондентов), мнение о том, что эректильная дисфункция естественна при старении (12%), определение эректильной дисфункции как патологии, не относящейся к компетенции уролога (9%), равнодушие к лечению (5%) [17]. Низкая обращаемость к врачу с данной проблемой подтвердилась также в наблюдательной программе, проведенной в Научно-исследовательском институте уронефрологии и репродуктивного здоровья человека.

Материал и методы

В рамках наблюдательной программы пациентам, не предъявлявшим жалобы на ослабление эрекции и обратившимся к врачу

в связи с другими заболеваниями (аденомой предстательной железы, хроническим простатитом, мочекаменной болезнью), предлагалось заполнить опросник «Международный индекс эректильной функции» (МИЭФ). У 51 из 78 опрошенных пациентов была выявлена эректильная дисфункция. Это были мужчины в возрасте от 22 до 74 лет ($52,7 \pm 16,2$ года): до 35 лет – 12 больных, от 35 до 55 лет – 17 больных, старше 55 лет – 22 больных.

Этиологической причиной эректильной дисфункции у 18 пациентов была артериальная гипертензия, у девяти – ишемическая болезнь сердца, у семи – синдром хронической тазовой боли, у трех – сахарный диабет. У пяти больных установить этиологию органических нарушений не удалось. Психогенная эректильная дисфункция диагностирована у 11 пациентов. Распределение больных по степени тяжести эректильной дисфункции: легкая степень (18–25 баллов) – 17 (33,3%) больных, средняя степень (11–17 баллов) – 22 (43,1%) больных, тяжелая степень (10 и менее баллов) – 12 (23,5%) больных.

Всем мужчинам проводили обследование, включавшее:

- ✓ анализ данных истории заболевания и анамнеза половой активности;
- ✓ анкетирование пациентов путем заполнения МИЭФ, а также Опросника оценки качества сексуальной жизни;
- ✓ физикальное обследование;
- ✓ фармакодоплерографию сосудов полового члена;
- ✓ исследование гормонального профиля;
- ✓ общий анализ крови и мочи;
- ✓ биохимический анализ крови (уровня глюкозы крови, креатинина, печеночных ферментов, измерение липидного профиля).

Пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли 27 мужчин, которым был назначен препарат Динамико

в течение шести недель. Во вторую группу вошли 24 пациента, которым проводилась терапия препаратом Динамико Форвард в течение шести недель. Обязательным условием была половая активность – не менее одного полового акта в неделю. Препараты пациенты принимали по требованию перед половым актом.

На протяжении всей программы участникам было рекомендовано заполнять дневник пациента, по результатам которого оценивалось общее состояние, сексуальная активность, а также нежелательные реакции.

Результаты и их обсуждение

Эффективность лечения во всех группах оценивали по увеличению показателя «эректильная функция» опросника МИЭФ на три балла и более, а также по динамике показателей качества половой жизни у пациентов с эректильной дисфункцией согласно Опроснику оценки качества сексуальной жизни. Общая эффективность терапии препаратом Динамико составила 91%, препаратом Динамико Форвард – 89%. Лечение силденафилом в целом переносилось хорошо. Побочные эффекты отметили три пациента, принимавших препарат Динамико: один пациент – головную боль и два – приливы к лицу или шее. В группе пациентов, принимавших препарат Динамико Форвард, у одного пациента возникла заложенность носа, у одного пациента – головная боль. Эти явления были легкой степени, сохранялись от десяти минут до полутора часов, не требовали приема дополнительных лекарств или отмены препарата и не стали причиной прекращения лечения. 89% пациентов, принимавших Динамико Форвард, отметили удобство данной формы лекарственного средства. 63% пациентов назвали преимуществом рассасываемую форму, не требующую запивания водой, 26% пациентов



привлекли компактность упаковки и отсутствие визуального сходства с привычной таблетированной формой.

Выводы

Клиническая эффективность и безопасность силденафила подтверждена многочисленными исследованиями, по данным которых прием препарата приводит к улучшению эрек-

тивной функции у больных разного возраста независимо от этиологии, длительности и тяжести эректильной дисфункции [18]. Побочные эффекты силденафила обычно выражены слабо или умеренно и носят преходящий характер [15, 19]. Препараты Динамико и Динамико Форвард можно рекомендовать в качестве средства выбора пациентам с сексу-

альной дисфункцией. Препарат Динамико в стандартной таблетированной форме может быть востребован в качестве традиционного средства лечения эректильной дисфункции, а Динамико Форвард может представлять интерес для более молодых пациентов, связанный с инновационной лекарственной формой – пленками, диспергируемыми в полости рта. 🌐

Литература

1. Трапезникова М.Ф., Древалъ А.В., Тишенина Р.С. и др. Эректильная дисфункция и метаболический синдром // Клиническая геронтология. 2008. Т. 14. № 10. С. 59–62.
2. Hatzimouratidis K., Eardley I., Giuliano F. et al. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation / EAU, 2014 // www.uroweb.org/wp-content/uploads/14-Male-Sexual-Dysfunction_LR.pdf.
3. McDougal W., Wein A., Kavoussi L. et al. Campbell-Walsh urology. 10th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2012.
4. Кульчавеня Е.В., Бреусов А.А. Роль силденафила в жизни мужчины и женщины // РМЖ. 2016. Т. 24. № 23. С. 1542–1545.
5. Feldman H.A., Goldstein I., Hatzichristou D.G. et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study // J. Urol. 1994. Vol. 151. № 1. P. 54–61.
6. Мир-Касымов Мир Мустафа-оглы. Выбор оптимального метода лечения артериальной васкулогенной эректильной дисфункции: канд. мед. наук. М., 1999.
7. 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.
8. Benet A.E., Melman A. The epidemiology of erectile dysfunction // Urol. Clin. North Am. 1995. Vol. 22. № 4. P. 699–709.
9. Bors E., Comarr A.E. Neurological disturbances of sexual function with special reference to 529 patients with spinal cord injury // Urol. Surv. 1960. Vol. 10. P. 191–222.
10. Krane R.J., Goldstein I., Saenz de Tejada I. Impotence // N. Engl. J. Med. 1989. Vol. 321. № 24. P. 1648–1659.
11. Guay A.T. Optimizing response to phosphodiesterase therapy: impact of risk-factor management // J. Androl. 2003. Vol. 24. № 6. Suppl. P. S59–S62.
12. Лоран О.Б. Фармакотерапия эректильной дисфункции // РМЖ. 2004. Т. 12. № 8. С. 504–508.
13. Montague D.K., Jarow J.P., Broderick G.A. et al. Chapter 1: the management of erectile dysfunction: an AUA update // J. Urol. 2005. Vol. 174. № 1. P. 230–239.
14. Бабанов С.А., Бараева Р.А. Клиническая фармакология ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа и их место в фармакотерапии эректильной дисфункции // РМЖ. 2014. Т. 22. № 29. С. 2089–2095.
15. Динамико Форвард: инструкция по применению // www.rlsnet.ru/tn_index_id_88513.htm.
16. McKinlay J.B. The worldwide prevalence and epidemiology of erectile dysfunction // Int. J. Impot. Res. 2000. Vol. 12. Suppl. 4. P. S6–S11.
17. Baldwin K., Ginsberg P., Harkaway R.C. Under-reporting of erectile dysfunction among men with unrelated urologic conditions // Int. J. Impot. Res. 2003. Vol. 15. № 2. P. 87–89.
18. Мартюв А.Г., Ергаков Д.В. Силденафил в современной урологической практике // Эффективная фармакотерапия. 2014. Вып. 15. Урология и нефрология. № 2. С. 34–40.
19. Динамико: инструкция по применению // www.rlsnet.ru/tn_index_id_47499.htm.

Use of Sildenafil Citrate Various Dosage Forms in the Treatment of Erectile Dysfunction

L.G. Spivak, D.V. Platonova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Leonid Grigoryevich Spivak, leonid.spivak@gmail.com

The article describes the results of treatment of patients with a diagnosis of 'erectile dysfunction'. The patients took the drugs Dynamico and Dynamico Forward (active ingredient – sildenafil, phosphodiesterase type 5 inhibitor). The overall effectiveness of drug therapy of Dynamico was 91%, drug Dynamico Forward – 89%. The treatment generally was well tolerated. Drugs Dynamico and Dynamico Forward can be used as drugs of choice in patients with erectile dysfunction of various etiologies.

Key words: erectile dysfunction, phosphodiesterase type 5 inhibitor, Dynamico, Dynamico Forward

Урология



Российский конгресс
с международным участием

ФИЗИЧЕСКАЯ И РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА

20 – 21 ноября 2017

Здание Правительства Москвы

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНОЙ ПРОГРАММЫ

- Технологии диагностики в реабилитации
- Фармакотерапия в реабилитации
- Доказательная медицина и медицинская реабилитация
- Высокие технологии, применение экзоскелетов в реабилитации
- Ортезирование и протезирование в реабилитации
- Реабилитация пациентов с головокружениями и нарушениями равновесия
- Реабилитация пациентов со спастичностью
- Реабилитация пациентов с нарушениями метаболизма
- Реабилитация пациентов со спинальной травмой
- Реабилитация пациентов с травматическим повреждением головного мозга
- Реабилитация после спортивных травм
- Роботизированная терапия
- Реабилитация пациентов с болевыми синдромами
- Реабилитация пациентов с нарушением функции ходьбы
- Реабилитация пожилого пациента
- Реабилитация в педиатрической практике
- Реабилитация пациентов с нарушением высших психических функций
- Реабилитация пациентов с нарушением мочеиспускания
- Реабилитация пациентов с онкологическими заболеваниями

Подробная информация на сайте:
frm-congress.ru

Информационная поддержка:



реклама

Технический организатор:

ООО «МЦРК»

vasileva-icrk@mail.ru

8 (495) 637-68-98



¹ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Комбинированная терапия эректильной дисфункции

С.И. Гамидов^{1,2}, Р.И. Овчинников¹, А.Ю. Попова¹

Адрес для переписки: Сафар Исраилович Гамидов, s_gamidov@oparina4.ru

Представлены результаты сравнительного исследования эффективности моно- и комбинированной терапии Импазой и ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа (силденафилом, тадалафилом, варденафилом). Применение Импазы – единственного препарата, увеличивающего уровень эндогенного NO, – позволило восстановить функцию эндотелия, а также повысить эффективность пероральной монотерапии эректильной дисфункции ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа за счет их комбинации с Импазой.

Ключевые слова: эректильная дисфункция, ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа, Импаза

Медикаментозное лечение эректильной дисфункции

Эрекция – невровазкулярный феномен, связанный с гормональным контролем, включающий артериальную дилатацию, расслабление гладкой трабекулярной мускулатуры и активацию корпоровенооокклюзивного механизма [1, 2]. Результаты научных и клинических исследований определили новые направления лечения эректильной дисфункции (ЭД). Достижения фармакотерапии и неудачи реконструктивной сосудистой хирургии в отдаленном периоде значительно изменили подходы к лечению ЭД [3].

К наиболее распространенным механизмам ЭД относится эндотелиальная дисфункция, которая характеризуется неадекватной выработкой оксида азота (NO) сосудистым эндотелием в ответ

на адекватные стимулы (гемодинамическое воздействие, холинергическую стимуляцию и др.). В этой связи именно эндотелиальная функция служит одной из мишеней воздействия наиболее эффективных современных лекарственных средств для лечения ЭД – ингибиторов фермента фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5). Еще одна мишень – центральные дофаминергические механизмы (для апоморфина).

Появление ингибиторов ФДЭ-5, которые в настоящее время считаются наиболее эффективным методом лечения ЭД, произвело революцию в терапии этого заболевания. Подавление активности ФДЭ-5 приводит к замедлению распада и повышению уровня циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в кавернозной ткани и тем самым способствует индуцированию и поддержанию

эрекции. Ингибиторы ФДЭ-5 не оказывают прямого расслабляющего действия на гладкомышечные клетки кавернозных тел полового члена, а действуют путем усиления физиологического эректильного ответа на NO после сексуального возбуждения.

Силденафил

Предсказание экспертов Всемирной организации здравоохранения о том, что «при наличии показаний пероральные препараты станут методом лечения первой линии у большинства больных ЭД в связи с потенциальной эффективностью и неинвазивностью», сбылось, когда на рынке появился первый ингибитор ФДЭ-5 силденафил (силденафила цитрат). Доступность и эффективность силденафила обусловили лучшие результаты лечения ЭД по сравнению с другими методами (интракавернозными инъекциями вазоактивных препаратов, вакуумными устройствами, имплантатами и другими хирургическими вмешательствами). Это дало возможность врачам общей практики помогать пациентам с ЭД.

Однако многие мужчины, особенно с тяжелой формой ЭД, диабетом, артериальной гипертензией, перенесшие радикальную простатэктомию, не были полностью удовлетворены существующим лечением и продолжали испытывать негативное влияние ЭД на сексуальные отношения, а зна-



чит, и на качество жизни в целом [4–7]. Некоторые фармакокинетические свойства силденафила (период полувыведения, невозможность сочетания с приемом пищи и алкоголя) обуславливают необходимость планировать половой акт, снижают романтичность, ведут к потере спонтанности сексуальной активности, ограничивают мужчину во времени и частоте сексуальных попыток. Кроме этого, существует необъяснимое отсутствие эффекта в 20% случаев. По этим причинам часть пациентов не были довольны лечением силденафилом, а некоторые даже прекратили его использование [8, 9]. Более того, всего 33% пациентов, принимавших силденафил, были удовлетворены в полной степени, и только 50% из тех, кто принял силденафил, были намерены продолжать лечение [10]. Все вышперечисленное диктовало необходимость поиска новых высокоэффективных, безопасных и доступных лекарственных препаратов, что привело к созданию таких препаратов, как тадалафил, варденафила гидрохлорид, Импаза.

Тадалафил

Следующим ингибитором ФДЭ-5 после силденафила стал тадалафил. По сравнению с силденафилом тадалафил имеет более длительный период полувыведения (17,5 часа), и его фармакокинетика не зависит от приема пищи и алкоголя [11]. Длительность действия дозы тадалафила (36 часов) позволяет заранее не планировать половой акт, сохранить спонтанность и романтичность сексуальных отношений. Следовательно, сведены на нет или значительно снижены психологическая составляющая и зависимость от таблетки: «принял – совершил половой акт, если нет – ничего не получится». Это помогает больному преодолеть повышенный психоэмоциональный фон (неустойчивость), который есть при ЭД любого происхождения. Не исключается,

Таблица 1. Основные фармакокинетические показатели варденафила, силденафила, тадалафила

Показатель	Варденафил 20 мг	Силденафил 100 мг	Тадалафил 20 мг
Время достижения максимальной концентрации, ч	0,75	1,16	2
Период полувыведения, ч	4,7	3,82	17,5
Максимальная концентрация, нг/мл	31,8	327	378
Площадь поля под кривой «сывороточное время – концентрация», нг/мл	96,3	1963	8066

что тадалафил может обеспечить желаемый результат при отсутствии эффекта от силденафила и наоборот.

Однако у некоторых пациентов, принимающих тадалафил, побочные эффекты в виде головной боли, изжоги или боли в спине наблюдаются столь долго, сколько действует препарат, то есть 36 часов и более (до трех суток), что существенно ограничивает применение препарата. Кроме того, проведенные исследования показывают, что только 13% из опрошенных пациентов с ЭД заинтересованы в увеличении длительности действия препаратов, их больше волнует надежность (40%) и безопасность (40%) получаемой терапии [7].

Варденафил

Высокоэффективным и наиболее мощным представителем ингибиторов ФДЭ-5 является варденафил [12–14]. Согласно результатам исследований *in vitro*, варденафил наиболее избирательно (в 10 раз сильнее силденафила и в 13 раз сильнее тадалафила) действует на ФДЭ-5 – основную мишень лечения ЭД [14]. Влияние на ФДЭ-6, изофермент, содержащийся в сетчатке глаза, при блокировании которого возникают нарушения цветоощущения, у варденафила выражено меньше, чем у силденафила. Кроме того, варденафил меньше, чем силденафил и тадалафил, влияет на ФДЭ-11, содержащуюся в яичках [13]. Таким образом, варденафил высоко селективен в отношении ФДЭ-5 и поэтому более безопасен. Препарат не угнетает сперматогенез и не вызывает нарушения цветоощущения.

Таблица 2. Побочные эффекты, отмеченные более чем у 2% пациентов, %

Побочный эффект	Плацебо	Варденафил
Головная боль	6	16
Приливы	1	12
Ринит	4	10
Диспепсия	1	4
Синусит	1	3
ОРВИ	2	3

Варденафил быстрее всех ингибиторов ФДЭ-5 всасывается после перорального введения, максимальный уровень концентрации препарата в плазме крови у некоторых мужчин достигается уже через 15 минут после приема. В 90% случаев максимальная концентрация (C_{max}) достигается через 30 минут после перорального приема и поддерживается до 120 минут (табл. 1) [13]. Результаты исследований показали, что даже при ежедневном применении препарат не накапливается в организме [14]. Это принципиальное отличие варденафила от тадалафила, значительная длительность периода полувыведения которого служит причиной нежелательных эффектов при ежедневном приеме. Кроме того, прием пищи и алкоголя не влияет на эффективность варденафила [15].

Варденафил выпускается в трех дозировках: 5, 10 и 20 мг, благодаря чему возможен индивидуальный подбор дозы.

Побочные эффекты при приеме варденафила кратковременны и незначительны. При применении варденафила, как и других ингибиторов ФДЭ-5, наблюдаются головная боль и приливы (табл. 2). В отличие от других ингибиторов ФДЭ-5 боль в спине

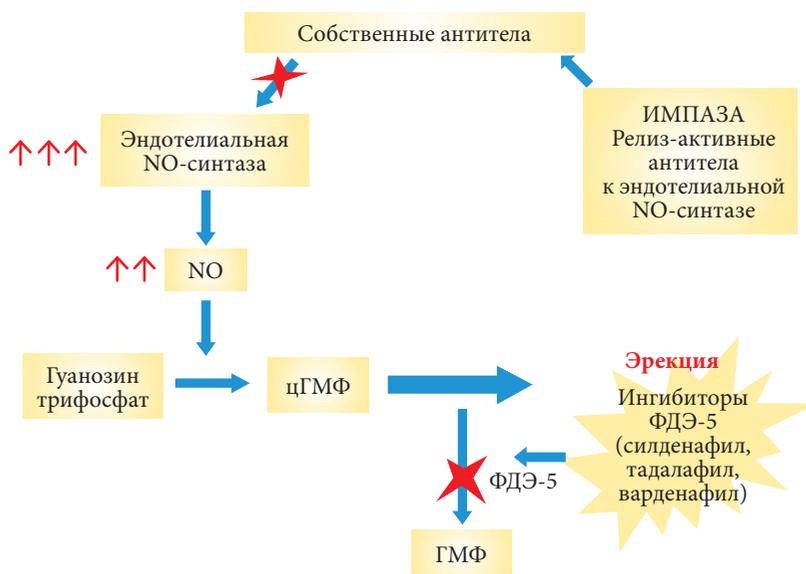


Рис. 1. Схема двойного эффекта в лечении ЭД

и нарушение зрения на фоне приема варденафила встречаются реже [16–18]. В первой фазе клинического исследования варденафила были зафиксированы два случая приапизма (на фоне приема дозы 40 мг) [17], однако в дальнейших исследованиях случаи приапизма не отмечены.

В одном из клинических исследований из-за развития побочных эффектов лечение прекратили 3,7% пациентов, принимавших варденафил, и 1,4% пациентов, получавших плацебо [15]. В другом исследовании наиболее частыми причинами преждевременного прекращения приема препарата послужили головная боль (0,7%), приливы (0,4%), ринит (0,3%).

Одной из основных проблем лечения ЭД является неэффективность ингибиторов ФДЭ-5 у определенных групп больных. Как показало многоцентровое двойное слепое исследование PROVEN (463 пациентов с умеренной и тяжелой ЭД), применение варденафила по сравнению с плацебо привело к статистически и клинически значимому улучшению эректильной функции у больных, ранее безуспешно принимавших силденафил (в том числе в дозе 100 мг). Показатель эректильной

функции (по Международному индексу эректильной функции – МИЭФ) увеличился на восемь баллов при приеме варденафила и только на один балл в группе плацебо. Помимо этого, 62% больных, получавших варденафил, отметили улучшение эрекции (в группе плацебо 15%).

Импаза

Ингибиторы ФДЭ-5 улучшают эрекцию за счет замедления распада цГМФ. Другой механизм увеличения количества цГМФ – активация NO-синтазы. Первый и пока единственный препарат, обладающий таким механизмом действия, – отечественный препарат Импаза (Материя Медика Холдинг, Россия). Активное вещество препарата Импаза – антитела в релиз-активной форме к эндотелиальной NO-синтазе (NO-синтетазе) (PA AT eNOS).

Теоретической предпосылкой для создания Импазы стало открытие модифицирующих свойств PA AT [19]. О механизмах действия Импазы как представителя нового класса лекарственных средств на основе PA AT, с одной стороны, и принципиально нового средства восстановления эректильной функции, с другой, можно с достаточной

уверенностью судить на основании экспериментальных исследований.

Согласно доклиническим исследованиям, при пероральном курсовом введении крысам-самцам в условиях физиологического (сезонного) и возрастного угнетения репродуктивной функции препарат Импаза достоверно стимулировал половую активность и повышал копулятивную функцию животных. При этом изменение некоторых показателей свидетельствовало о влиянии препарата на центральные механизмы эрекции [20, 21].

На фоне введения Импазы достоверно увеличивалось содержание в ткани кавернозных тел внутриклеточного уровня цГМФ (сходные данные получены и для силденафила) [22]. Однако в отличие от силденафила как при однократном, так и при курсовом введении Импазы в ткани кавернозных тел повышалось содержание производных NO. Увеличение содержания NO в ткани кавернозных тел животных, получавших Импазу, обусловлено двукратным повышением активности NO-синтазы (источники NO в кавернозных телах – нейрональная и эндотелиальная NO-синтазы).

Таким образом, экспериментально подтвержден основной периферический механизм действия Импазы: повышение (восстановление) активности эндотелиальной NO-синтазы – ключевого фермента, определяющего поддержание эрекции. То есть при введении препарата повышается (восстанавливается) способность эндотелия вырабатывать NO, а значит, Импаза способствует восстановлению эндотелиальной функции. Кроме того, результаты доклинических и клинических исследований позволяют предположить способность Импазы не только улучшать, но и восстанавливать эректильную функцию. Схематично механизм действия препарата Импаза представлен на рис. 1 и заключается в повышении активности эндотелиальной NO-синтазы и усилении



выработки NO в кавернозной ткани. Этот эффект может быть опосредован системой естественных антител, принимающих участие в иммунонейроэндокринной регуляции гомеостаза. Естественные антитела могут выступать в роли факторов, «экранирующих» эндотелиальную NO-синтазу от влияния ее эндогенных ингибиторов (липопротеины низкой плотности, продукты гликозилирования, фактор некроза опухоли, асимметричный диметиларгинин и др.).

Среди преимуществ препарата Импаза – достаточная эффективность, разрешение использования на фоне приема нитратов, практически полное отсутствие побочных эффектов и системных негативных влияний, относительно низкая стоимость. Курсовое применение с последовательным увеличением эффективности у части больных указывает на лечебный эффект Импазы [23]. Кроме того, различные механизмы действия Импазы и ингибиторов ФДЭ-5 обусловили возможность назначения указанных средств в комбинации для повышения эффективности лечения и одновременного снижения дозы ингибиторов ФДЭ-5.

Цель исследования

Оценка эффективности пероральной моно- и комбинированной терапии ингибиторами ФДЭ-5 (силденафилом, тадалафилом, варденафилом) и Импазой у больных ЭД различного генеза.

Материал и методы

В исследование включены 218 мужчин в возрасте 21–73 года (в среднем $58,1 \pm 13,2$ года), обратившихся по поводу ЭД. Распределение по возрасту: до 35 лет – 58 больных, 35–55 лет – 69 больных, старше 55 лет – 91 больной.

У 174 больных определены возможные этиологические факторы ЭД: эссенциальная артериальная гипертензия ($n = 81$),

Таблица 3. Распределение больных ЭД по группам терапии, абс. (%)

Показатель		Первая группа (силденафил)	Вторая группа (тадалафил)	Третья группа (Импаза)
Возраст пациентов, лет	Моложе 35 ($n = 58$)	22 (27,2)	17 (26,5)	19 (26,0)
	От 35 до 55 ($n = 69$)	26 (32,1)	20 (31,3)	23 (31,5)
	Старше 55 ($n = 91$)	33 (40,7)	27 (42,2)	31 (42,5)
Этиология ЭД	Психогенная ($n = 36$)	13 (16,1)	11 (17,2)	12 (16,4)
	Гипертоническая болезнь ($n = 81$)	30 (37,0)	24 (37,5)	27 (37,0)
	Сахарный диабет ($n = 27$)	10 (12,3)	8 (12,5)	9 (12,3)
	Остеохондроз ($n = 23$)	8 (9,9)	7 (10,9)	8 (11,0)
	Синдром хронической тазовой боли ($n = 21$)	8 (9,9)	6 (9,4)	7 (9,7)
	Ишемическая болезнь сердца ($n = 15$)	6 (7,4)	3 (4,7)	6 (8,2)
	Следствие радикальных операций ($n = 7$)	2 (2,5)	3 (4,7)	2 (2,7)
	Не установлена ($n = 8$)	4 (4,9)	2 (3,1)	2 (2,7)
	Патогенез ЭД	Психогенная ($n = 36$)	13 (16,1)	11 (17,2)
Артериогенная ($n = 87$)	33 (40,7)	25 (39,0)	29 (39,7)	
Веноокклюзивная ($n = 54$)	20 (24,7)	16 (25,0)	18 (24,7)	
Нейрогенная ($n = 41$)	15 (18,5)	12 (18,8)	14 (19,2)	
Степень тяжести ЭД	Легкая ($n = 74$)	27 (33,3)	21 (32,8)	26 (35,6)
	Средняя ($n = 91$)	34 (42,0)	27 (42,2)	30 (41,1)
	Тяжелая ($n = 53$)	20 (24,7)	16 (25,0)	17 (23,3)
Всего ($n = 218$)		81 (100)	64 (100)	73 (100)

сахарный диабет ($n = 27$), ишемическая болезнь сердца ($n = 15$), остеохондроз пояснично-крестцового отдела позвоночника ($n = 23$), синдром хронической тазовой боли ($n = 21$), следствие радикальных операций на органах малого таза ($n = 7$). У восьми больных установить этиологию органических нарушений не удалось. У 36 больных выявлена психогенная ЭД.

Всем больным проводили обследование, которое включало анализ данных истории заболевания и анамнеза половой активности, анкетирование (МИЭФ), физикальное обследование, Виагра-тест, интракавернозный фармакологический тест с простагландином E_1 , фармакодоплерографию сосудов полового члена с аудио-визуальной сексуальной стимуляцией до и после моделирования искусственной эрекции, электромиографию полового члена, анализ крови на гормоны и выполнение стандартных лабораторных исследований (общий анализ

крови, общий анализ мочи, глюкоза крови, креатинин, липидный профиль).

По степени тяжести ЭД больные распределились следующим образом: легкая (18–25 баллов) – 74 (33,9%), средняя (11–17 баллов) – 91 (41,7%), тяжелая степень (10 и менее баллов) – 53 (24,4%) больных.

По результатам комплексного андрологического обследования, психогенной ЭД страдали 36 (16,5%) пациентов, артериогенный компонент преобладал у 87 (39,9%), веноокклюзивный – у 54 (24,8%), нейрогенный – у 41 (18,8%) больного.

Пациенты были разделены на три группы, сопоставимые по количеству и возрасту больных, предполагаемой этиологии, патогенезу и степени тяжести ЭД (табл. 3). Первая группа ($n = 81$) принимала силденафил в индивидуально подобранной дозе начиная со 100 мг с дальнейшей возможностью уменьшения дозы в зависимости от эффекта, переносимости и выраженности



Таблица 4. Эффективность фармакотерапии в зависимости от различных факторов, абс. (%)

Показатель		Первая группа (силденафил)	Вторая группа (тадалафил)	Третья группа (Импаза)
Возраст пациентов, лет	Моложе 35 (n = 58)	21 (95,5)	15 (88,2)	16 (84,2)
	От 35 до 55 (n = 69)	22 (84,6)	17 (85,0)	12 (52,2)
	Более 55 (n = 91)	20 (60,6)	20 (74,1)	13 (41,9)
Патогенез ЭД	Психогенная (n = 36)	11 (84,6)	10 (90,9)	9 (75,0)
	Артериогенная (n = 87)	25 (75,6)	19 (76,0)	18 (62,1)
	Веноокклюзивная (n = 54)	14 (70,0)	13 (81,3)	6 (33,3)
	Нейрогенная (n = 41)	13 (86,7)	10 (83,3)	8 (57,1)
Степень тяжести ЭД	Легкая (n = 74)	25 (92,6)	19 (90,5)	20 (76,9)
	Средняя (n = 91)	26 (76,5)	22 (81,5)	15 (50,0)
	Тяжелая (n = 53)	12 (60,0)	11 (68,8)	6 (35,3)
Всего (n = 218)		63 (77,8)	52 (81,3)	41 (56,2)

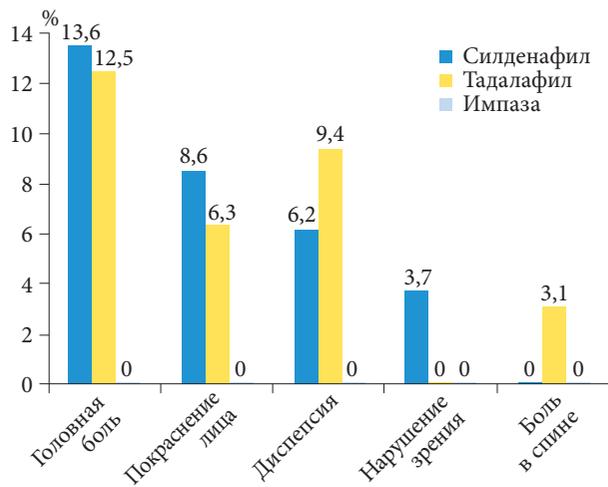


Рис. 2. Побочные эффекты фармакотерапии ЭД

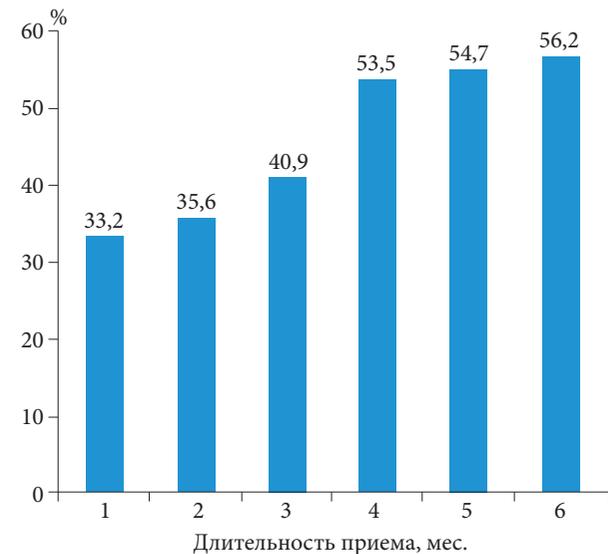


Рис. 3. Сравнительный анализ эффективности Импазы в зависимости от длительности лечения

Однако при веноокклюзивной ЭД тадалафил оказался эффективнее, что может быть связано с фармакологическими особенностями препарата и его длительным нахождением в плазме крови. Импаза была эффективнее при психогенной и компенсированной и субкомпенсированной артериогенной ЭД. При возрастании степени тяжести ЭД эффективность действия всех препаратов закономерно снижалась.

При лечении силденафилом основные побочные явления возникли после приема дозы 100 мг натошак: головная боль (n = 11, 13,6%), покраснение лица и шеи (n = 7, 8,6%), диспепсия (n = 5, 6,2%), нарушения цветовосприятия (n = 3, 3,7%) (рис. 2). Эти явления сохранялись в период от нескольких десятков минут до четырех часов. На фоне приема тадалафила регистрировались такие побочные эффекты, как головная боль (n = 8, 12,5%), диспепсия (n = 6, 9,4%), покраснение лица и шеи (n = 4, 6,3%), боль в спине (n = 2, 3,1%). Длительность побочных эффектов колебалась от нескольких часов до нескольких суток, а в некоторых случаях побочные эффекты сохранялись в течение всего периода действия препарата, то есть на протяжении 36 часов и более (максимально до трех суток). У пациентов, принимавших Импазу, не было зафиксировано ни одного побочного эффекта. Какого-либо отрицательного влияния Импазы на течение сопутствующих заболеваний не наблюдалось, а потому не возникла необходимость изменения терапии.

В группе пациентов, принимавших Импазу, эффективность лечения медленно нарастала: от 33,2% после первого месяца до 56,2% после шести месяцев лечения, при этом заметные изменения, после этого заметные изменения 19 (26%) пациентов отметили на третий-четвертый месяц (рис. 3). Сначала пациенты сообщали об улучшении и восстановлении спонтанных эрекции,

побочных реакций два-три раза в неделю в течение шести месяцев. Вторая группа (n = 64) принимала тадалафил в дозе 20 мг два-три раза в неделю в течение шести месяцев. Третья группа (n = 73) принимала Импазу по одной таблетке под язык до полного рассасывания через день в течение шести месяцев. Эффективность лечения во всех группах оценивали по увеличению показателя «эректильная функция» анкеты МИЭФ на 3 и более баллов либо по достижению 26 баллов.

Результаты

Общая эффективность терапии силденафилом составила 77,8%, тадалафилом – 81,3%, Импазой – 56,2%. Было проанализировано влияние различных факторов (возраста пациентов, патогенеза и степени тяжести ЭД) на эффективность лечения (табл. 4). У мужчин моложе 35 лет все препараты продемонстрировали сравнимую эффективность. У мужчин старше 55 лет эффективность тадалафила была значительно выше таковой других препаратов. Возможно, пациенты в этом возрасте больше нуждаются в прелюдии к половому акту и больше значения придают атрибутам секса (романтической обстановке, ужину и т.п.). Эффективность ингибиторов ФДЭ-5 была в целом схожей и не зависела от патогенеза ЭД.



набухания и увеличении полового члена, то есть его нахождения в состоянии постоянной частичной тумесценции, а после трех-четырех месяцев приема Импазы – о нормализации адекватных эрекции. Это свидетельствовало о кумулятивном эффекте препарата. Таким образом, для наступления стойкого лечебного эффекта Импазу необходимо принимать длительно, не менее трех-четырех месяцев.

С учетом различного механизма действия ингибиторов ФДЭ-5 (силденафила, тадалафила) и Импазы было принято решение о назначении их в комбинации пациентам, у которых монотерапия была неэффективна или наблюдались выраженные побочные эффекты (рис. 4). 18 больных без эффекта от приема силденафила начали дополнительно принимать препарат Импаза по одной таблетке через день. Эта комбинация позволила получить положительный результат у восьми больных. Десяти больным без эффекта был назначен тадалафил, который оказался эффективен у двух. Оставшихся восемь больных перевели на интракавернозные инъекции. Однако после появления на российском рынке в ноябре 2003 г. варденафила им был назначен этот ингибитор ФДЭ-5.

Комбинирование Импазы и силденафила у 12 пациентов, испытывавших на фоне приема силденафила 100 мг сильную головную боль, позволило у восьми больных снизить дозу силденафила до 50 мг, которая ранее была недостаточно эффективной, при этом эффективность оставалась на прежнем уровне, а нежелательные явления отсутствовали. Четыре пациента, которым снизить дозу силденафила не удалось, в дальнейшем успешно принимали тадалафил, не отмечая каких-либо нежелательных явлений.

12 больных без эффекта на монотерапии тадалафилом также начали принимать Импазу по одной таблетке через день.

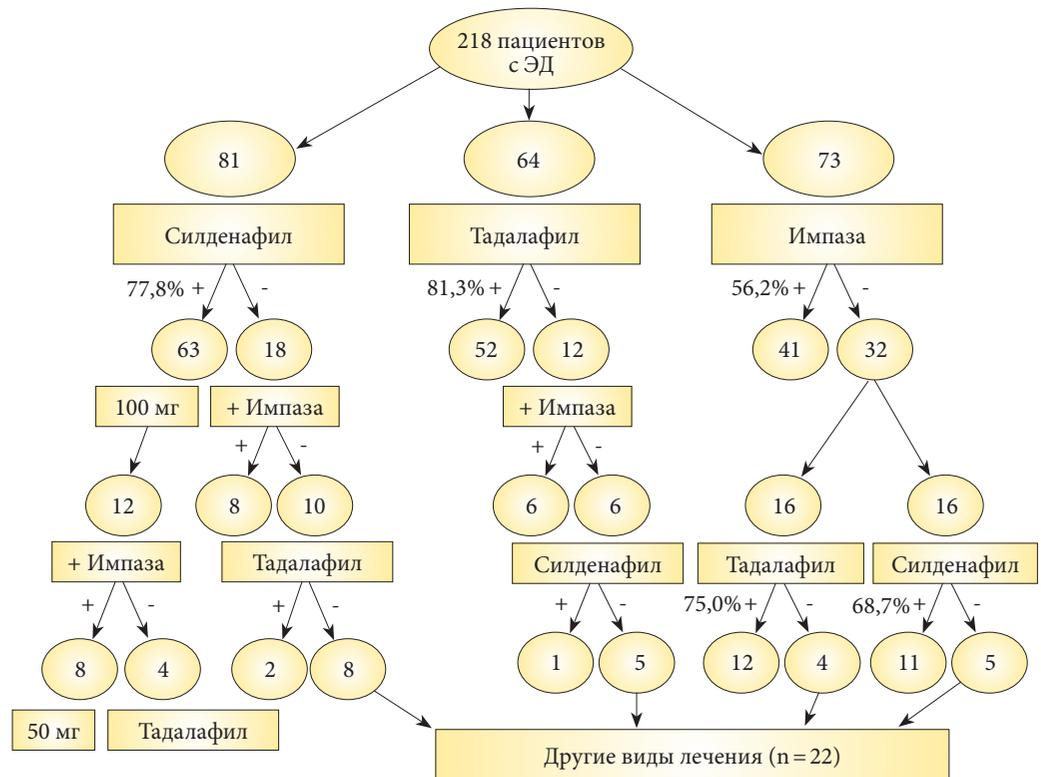


Рис. 4. Дизайн исследования

Комбинация оказалась эффективной у шестерых. У одного из оставшихся шести больных был получен хороший эффект после приема силденафила в дозе 100 мг, остальные пять были переведены на терапию интракавернозными инъекциями, а в дальнейшем включены в группу терапии варденафилом. Пациентам первой группы, принимавшим Импазу без эффекта (n = 32), были назначены силденафил (n = 16) и тадалафил (n = 16). Положительные результаты были получены на фоне приема силденафила у 11 (68,7%), тадалафила – у 12 (75%) больных. Девять больных без эффекта перевели на интракавернозные инъекции. В дальнейшем эти пациенты также вошли в группу лечения варденафилом.

После выхода на рынок варденафила 22 больных, переведенных на интракавернозные инъекции вазоактивных препаратов, стали получать этот препарат. В группу терапии варденафилом также

были включены 32 первичных пациента с ЭД. Общее число больных составило 54 (рис. 5). Сначала они принимали варденафил 20 мг за 20–40 минут до полового акта. Затем доза была индивидуально скорректирована в зависимости от эффекта и переносимости: или уменьшена до 10,5 мг, или оставлена прежней – 20 мг. Курс лечения варденафилом составил три месяца. Эффективность лечения оценивали ежемесячно с помощью анкеты МИЭФ.

Варденафил оказался эффективным у 44 (81,5%) больных, в том числе у 28 (87,5%) первичных больных и у 16 (72,7%) больных, уже прошедших лечение силденафилом, тадалафилом, Импазой и их комбинациями без эффекта. У 19 (59,4%) первичных больных эффективная доза варденафила составила 10 мг, 16 (72,7%) больных, изначально включенных в исследование, успешно принимали варденафил в дозе 20 мг.

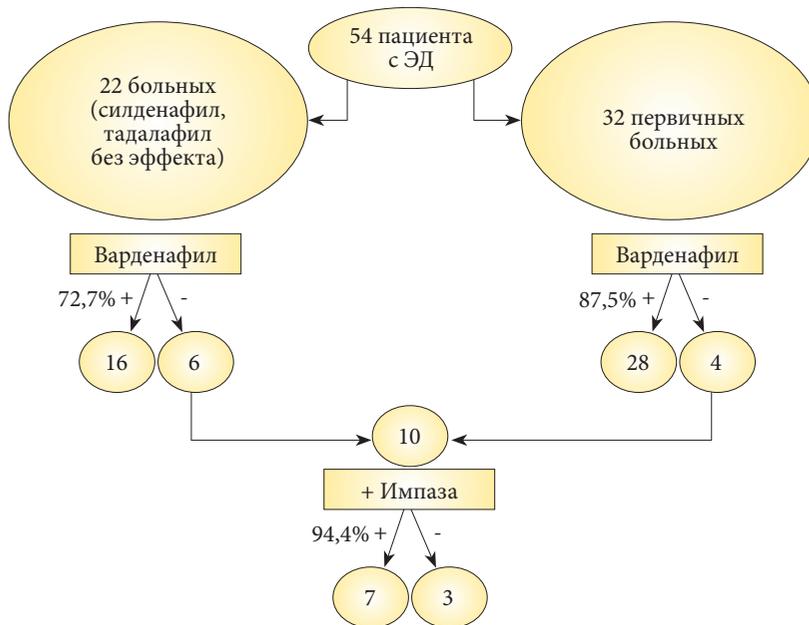


Рис. 5. Результаты лечения варденафилом

Четверо первичных больных не отреагировали на терапию варденафилом. Шести больным не помог ни один из ингибиторов ФДЭ-5. После трех неудачных попыток проведения полового акта на фоне приема варденафила эти десять пациентов были переведены на комбинацию «варденафил + Импаза». Импазу принимали по одной таблетке через день под язык до полного рассасывания. Эффективность лечения оценивали с помощью анкеты МИЭФ ежемесячно. Положительный эффект был получен к концу третьего месяца у семи больных. Это позволило увеличить эффективность монотерапии варденафилом с 81,5 до 94,4%.

Лечение варденафилом в целом переносилось хорошо, эффективность и побочные эффекты не зависели от приема пищи или алкоголя. Побочные эффекты наблюдались в основном после дозы 20 мг на фоне пиковой концентрации препарата в крови (50–90 минут): головная боль (n = 7, 12,9%), приливы к лицу или шее (n = 6, 11,1%), заложенность носа (n = 6, 11,1%), диспепсия (n = 2, 3,7%). Явления были легкой степени

тяжести, сохранялись в период от нескольких десятков минут до полутора часов, не требовали приема дополнительных лекарств или отмены препарата, не послужили причиной прекращения лечения.

Обсуждение

Современная фармакотерапия ЭД требует соблюдения определенных принципов. Прежде всего сексуальная реабилитация пациентов должна обеспечиваться в кратчайшие сроки. Желательно, чтобы уже в начале лечения пациент смог осуществить половой акт. Это улучшит психоэмоциональное состояние и повысит эффективность проводимой терапии. Надо понимать, что каждый неудачный половой акт усугубляет течение ЭД.

Еще один важный момент – необходимость проведения комплексного андрологического обследования. Некоторые авторы предлагают назначать терапию без обследования, что, на наш взгляд, неверно. Во-первых, многие больные хотят знать причину своего заболевания. Во-вторых, врач будет определять тактику лечения с учетом

факторов риска, этиологии, патогенеза и степени тяжести ЭД. Иногда только ликвидация факторов риска, коррекция сопутствующей терапии могут дать определенные результаты и в корне изменить ход терапии. К примеру, пациенту, принимающему нитраты, противопоказан прием ингибиторов ФДЭ-5, замена нитроглицерина на другое эффективное лекарство даст возможность принимать ингибиторы ФДЭ-5. В-третьих, сравнивая результаты обследования, врач сможет наблюдать пациента в динамике, объективно оценивать эффективность проводимой терапии и вносить коррективы по мере необходимости (переходить с более инвазивной на менее инвазивную, с более дорогой на менее дорогую терапию). В-четвертых, обследование поможет врачу разобраться в сложных ситуациях. К примеру, в литературе и практике известно, что эффективность силденафила снижается при длительном применении. Это может быть связано как с эффектом тахифилаксии, так и с прогрессированием основного заболевания, в том числе ЭД. Если врач не знает исходные показатели пенильного кровотока, определяемые при доплерографии сосудов полового члена, и кавернозной электрической активности, регистрируемой при электромиографии кавернозных тел, то ему будет трудно разобраться в подобных ситуациях.

При подборе терапии ЭД также необходимо учитывать сексуальные привычки мужчины (возможность запланировать половой акт, сочетать половую жизнь с приемом пищи, в том числе жирной, и употреблением алкоголя).

Следует отметить, что, несмотря на одинаковый механизм действия, ингибиторы ФДЭ-5 могут демонстрировать различную эффективность в каждом конкретном случае. Применение ингибиторов ФДЭ-5 в комбинации с Импазой (учитывая различ-



ный механизм действия) позволяет повысить эффективность и уменьшить побочные эффекты фармакотерапии.

Принимая во внимание все вышеперечисленные принципы терапии, мы смогли повысить эффективность фармакотерапии с 56,2 до 94,4%, а также определить показания и противопоказания к назначению каждого препарата.

Пациентам молодого возраста, с психогенной, изолированной нейрогенной (остеохондроз), компенсированной и субкомпенсированной артериогенной ЭД легкой или средней степени, сопутствующей ишемической болезнью сердца или принимающим нитраты можно назначить стартовое лечение Импазой, учитывая достаточную эффективность препарата в перечисленных случаях. При неэффективности Импазы, а также ЭД тяжелой степени или средней степени при веноокклюзивной ЭД показаны ингибиторы ФДЭ-5. Пациентам, которые не испытывают необходимости в сочетании половой активности с приемом пищи или алкоголя, можно рекомендовать силденафил, эффект которого ослабляется жирной пищей или алкоголем. Если такая необходимость есть, нужно выяснить, насколько важна для пациентов возможность проведения повторных половых актов в течение суток или утренних половых актов. При положительном ответе препаратом выбора станет тадалафил. Если пациентам помимо возможности принимать пищу и алкоголь важно быстрое начало действия препарата, а эффект

длительностью несколько часов достаточен для половых актов, в том числе повторных, то им показан варденафил в индивидуально подобранной дозе.

Если один из ингибиторов ФДЭ-5 не помогает, нужно назначать другой, а не отказываться от этого вида фармакотерапии. По нашим наблюдениям, даже в случае неэффективности 100 мг силденафила и 20 мг тадалафила был эффективен варденафил, причем не только в дозе 20 мг, но и 10 мг и даже 5 мг. После подбора терапии врач должен контролировать больного и вести динамическое наблюдение за лечением.

Мы предлагаем назначать Импазу с первых дней лечения совместно с ингибиторами ФДЭ-5. Добавление Импазы позволяет уменьшить выраженность побочных эффектов монотерапии за счет снижения дозы ингибиторов ФДЭ-5 при сохранении эффективности на прежнем уровне. Кроме того, такая терапия позволяет увеличить интервалы между приемом ингибиторов ФДЭ-5, не влияя на способность к проведению успешного полового акта.

По мере длительного лечения Импазой и ингибиторами ФДЭ-5 происходит восстановление адекватных и спонтанных эрекций, что подтверждается не только субъективными, но и объективными данными. Так, наблюдается увеличение кавернозного кровотока (данные ультразвуковой доплерографии полового члена с аудиовизуальной сексуальной стимуляцией) и кавернозной электрической активности (дан-

ные электромиографии полового члена) [24–26]. Появляется возможность уменьшить минимально эффективную дозу ингибитора ФДЭ-5 и постепенно от него отказаться с переводом больного на монотерапию Импазой, а впоследствии даже и ее отмены.

Заключение

Появление препарата Импаза, обладающего такими преимуществами, как достаточная эффективность, возможность сочетания с приемом нитратов, полное отсутствие побочных эффектов, курсовой лечебный эффект и относительно низкая стоимость, расширило возможности фармакотерапии ЭД.

Проведенное исследование показало, что применение отечественного препарата Импазы – единственного препарата, повышающего уровень эндогенного NO, – позволило достичь лечебного эффекта терапии ЭД, восстановить функцию эндотелия, а также повысить эффективность пероральной монотерапии ЭД ингибиторами ФДЭ-5 за счет их комбинации с Импазой.

К сожалению, в некоторых случаях любая пероральная фармакотерапия неэффективна. В таких случаях используются интракавернозные инъекции или другие виды лечения (вакуум-терапия, хирургическое вмешательство).

Изучение препаратов для лечения ЭД с другими механизмами действия и выявление их влияния на состояние кавернозных тел должны стать предметом дальнейших исследований в этой области. 🌐

Урология

Литература

1. Jünemann K.P., Persson-Jünemann C., Alken P. Pathophysiology of erectile dysfunction // *Semin. Urol.* 1990. Vol. 8. № 2. P. 80–93.
2. Hatzichristou D.G., Pescatori E.S. Current treatments and emerging therapeutic approaches in male erectile dysfunction // *BJU Int.* 2001. Vol. 88. Suppl. 3. P. 11–17.
3. Schramek P., Dorninger R., Waldhauser M. et al. Prostaglandin E1 in erectile dysfunction. Efficiency and incidence of priapism // *Br. J. Urol.* 1990. Vol. 65. № 1. P. 68–71.
4. Feldman H.A., Goldstein I., Hatzichristou D.G. et al. Impotence and its medical and psychological correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study // *J. Urol.* 1994. Vol. 151. № 1. P. 54–61.
5. Morgentaler A. Male impotence // *Lancet.* 1999. Vol. 354. № 9191. P. 1713–1718.



6. McVary K.T., Carrier S., Wessells H. et al. Smoking and erectile dysfunction: evidence based analysis // J. Urol. 2001. Vol. 166. № 5. P. 1624–1632.
7. Rosen R.C., Fisher W.A., Eardley I. et al. The multinational Men's Attitudes to Life Events and Sexuality (MALES) study: I. Prevalence of erectile dysfunction and related health concerns in the general population // Curr. Med. Res. Opin. 2004. Vol. 20. № 5. P. 607–617.
8. Chew K.K., Earle C.M., Stuckey B.G. et al. Erectile dysfunction in general medicine practice: prevalence and clinical correlates // Int. J. Impot. Res. 2000. Vol. 12. № 1. P. 41–45.
9. Meuleman E.J., Donkers L.H., Robertson C. et al. Erectile dysfunction: prevalence and effect on the quality of life. Boxmeer study // Ned. Tijdschr. Geneesk. 2001. Vol. 145. № 12. P. 576–581.
10. Porst H. Satisfying ED treatment: the best choice for the next decade // 1st Symposium of Levitra. Prague, 2003.
11. 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. Urology. 2002. Vol. 168. № 4. Pt. 1. P. 1332–1336.
12. Bischoff E., Niewohner U., Haning H. et al. The inhibitory selectivity of vardenafil on bovine and human recombinant phosphodiesterase isoenzymes // Int. J. Impot. Res. 2001. Vol. 13. Suppl. 4. S41.
13. Saenz de Tejada I., Angulo J., Cuevas P. et al. The phosphodiesterase inhibitory selectivity and the in vitro and in vivo potency of the new PDE5 inhibitor vardenafil // Int. J. Impot. Res. 2001. Vol. 13. № 5. P. 282–290.
14. Gbekor E., Bethell S., Fawcett L. et al. Phosphodiesterase 5 inhibitor profiles against all human phosphodiesterase families: implications for use as pharmacological tools // J. Urol. 2002. Vol. 167. № 4. Suppl. P. 246. Abstr. 967.
15. Rajagopalan P., Mazzu A., Xia C. et al. Effect of high-fat breakfast and moderate-fat evening meal on the pharmacokinetics of vardenafil, an oral phosphodiesterase-5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction // J. Clin. Pharmacol. 2003. Vol. 43. № 3. P. 260–267.
16. Klotz T., Sachse R., Heidrich A. et al. Vardenafil increases penile rigidity and tumescence in erectile dysfunction patients: a RigiScan and pharmacokinetic study // World J. Urol. 2001. Vol. 19. № 1. P. 32–39.
17. Sachse R., Rohde G., Stark S., Klotz T. Safety, tolerability and pharmacokinetics of BAY 38-9456 in patients with erectile dysfunction // J. Urol. 2000. Vol. 163. Suppl. Abstr. 2693. P. 204.
18. Young J.M. Vardenafil // Expert Opin. Investig. Drugs. 2002. Vol. 11. № 10. P. 1487–1496.
19. Эпштейн О.И. Релиз-активность (современный взгляд на гомеопатию и негемеопатию). М.: Изд-во РАМН, 2017.
20. Боровская Т.Г., Лоскутова О.П., Эпштейн О.И., Зак М.С. Влияние антител к эндотелиальной NO-синтазе на половое поведение крыс-самцов в условиях сезонного угнетения репродуктивной функции // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2001. № S3. С. 52–53.
21. Smolenov I.V., Dygai A.M., Epshtein O.I. et al. Ultralow doses of antibodies to endothelial NOS are effective in erectile dysfunction // Pharmacologist. 2002. Vol. 44. № 2. Suppl. 1. P. A167.
22. Петров В.И., Дыгай А.М., Мартюшев А.В. и др. Новый российский препарат для лечения эректильной дисфункции // Материалы Медико-фармацевтического форума. М., 2002. С. 86–87.
23. Мазо Е.Б., Гамидов С.И., Овчинников Р.И. Открытое несравнительное исследование препарата Импазы для лечения эректильной дисфункции // Урология. 2003. № 3. С. 28–31.
24. Мазо Е.Б., Дмитриев Д.Г., Гамидов С.И. и др. Влияние длительного применения силденафила цитрата («Виагра®») на функциональное состояние кавернозных тел и системное артериальное давление // Сексология и сексопатология. 2003. № 2. С. 17–21.
25. Овчинников Р.И., Дмитриев Д.Г., Гамидов С.И., Мазо Е.Б. Мониторинг пенильного кровотока и кавернозной электрической активности при длительном лечении эректильной дисфункции ингибиторами фосфодиэстеразы-5 // Материалы научно-практической конференции «Современные проблемы урологии». Махачкала, 10–11 октября 2003. С. 90–91.
26. Gamidov S.I., Mazo E.B., Dmitryev D.G. et al. Viagra and penile blood flow and neurological disorders // Int. J. Impot. Res. 2002. Vol. 14. Suppl. 4. P. s63.

Combined Therapy of Erectile Dysfunction

S.I. Gamidov^{1,2}, R.I. Ovchinnikov¹, A.Yu. Popova¹

¹ V.I. Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Safar Israilovich Gamidov, s_gamidov@oparina4.ru

Presented the results of comparative studies of effectiveness of mono- and combined therapy with Impaza and phosphodiesterase 5 inhibitors (sildenafil, tadalafil, vardenafil). Application of Impaza – the only drug increasing the level of endogenous NO, allowed to restore endothelial function and as well to increase the effectiveness of erectile dysfunction oral monotherapy with phosphodiesterase 5 inhibitors due to their combination with Impaza.

Key words: erectile dysfunction, phosphodiesterase 5 inhibitors, Impaza



Будь **ИМПАЗА**nten!* всё встанет на свои места!



ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ ЭРЕКЦИИ.
ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО. ОТПУСКАЕТСЯ БЕЗ РЕЦЕПТА ВРАЧА.

www.impaza.ru

тел.: (495) 684-43-33

*Неологизм, является художественным приёмом



Per. № ЛСР N000374/01

реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ



Научный центр
акушерства,
гинекологии
и перинатологии
им. академика
В.И. Кулакова, Москва

Применение продукта Бруди Плюс в лечении бесплодия у пациентов с повышенным индексом фрагментации ДНК сперматозоидов

А.Ю. Попова, С.И. Гамидов, Р.И. Овчинников

Адрес для переписки: Алина Юрьевна Попова, a_porova@oparina4.ru

Представлены результаты исследования, в котором оценивалось влияние докозагексаеновой кислоты триглицерида в высокой концентрации (продукта Бруди Плюс) на поврежденную ДНК сперматозоидов у пациентов с идиопатической патозооспермией. Докозагексаеновая кислота – наиболее ценная для здоровья человека полиненасыщенная жирная кислота омега-3, важнейший компонент серого вещества мозга, сетчатки глаза, яичек, спермы и клеточных мембран. По результатам некоторых зарубежных и российских исследований в области репродукции, прием докозагексаеновой кислоты способствует уменьшению индекса фрагментации ДНК сперматозоидов. В ходе исследования были получены положительные результаты. Прием три-докозагексаеновой кислоты способствовал снижению уровня повреждения ДНК сперматозоидов, а также позволил усилить антиоксидантную систему спермы.

Ключевые слова: мужское бесплодие, фрагментация ДНК сперматозоидов, докозагексаеновая кислота, спермограмма, лечение бесплодия

Введение

В настоящее время мужской фактор является причиной бесплодия в браке почти в половине случаев, как изолированно, так и наряду с другими причинами [1]. Актуальность проблемы мужского бесплодия не вызывает сомнений,

а методы диагностики и лечения остаются не до конца изученными. Сегодня спермограмма (микроскопическое исследование качества спермы) – самый простой вид исследования сперматозоидов, который, к сожалению, дает неполную информацию о возможных

нарушениях сперматогенеза [2]. Все большее число исследований, опубликованных в зарубежной и отечественной литературе, указывает на то, что доля сперматозоидов с хромосомными нарушениями наследственного материала очень важна, с одной стороны, для способности к оплодотворению, а с другой – для установления риска репродуктивных потерь [3]. Однако показатель генетической целостности сперматозоида – индекс фрагментации нельзя определить с помощью обычной спермограммы.

Фрагментация ДНК сперматозоидов – относительно недавно открытая, интенсивно исследуемая в последнее десятилетие причина мужского бесплодия и нарушений раннего эмбрионального развития, связанных с генотипом отца [4]. Основными факторами разрывов ДНК считают процессы изменения структуры хроматина в ходе сперматогенеза и апоптоза. Апоптоз – программируемая гибель клетки, проявляющаяся в уменьшении ее размера, конденсации (уплотнении) и фрагментации хроматина, уплотнении наружной и цитоплазматической



мембран без выхода содержимого клетки в окружающую среду. Для оценки фрагментации ДНК и апоптотических маркеров сперматозоидов в настоящее время разработан целый ряд методических подходов [5]. Высокий процент сперматозоидов с повреждениями ДНК не всегда коррелирует с обычными параметрами спермограммы. В то же время фрагментация ДНК сперматозоидов может оказывать влияние на ранние этапы эмбрионального развития, особенно на формирование blastocysts и частоту наступления беременности в циклах экстракорпорального оплодотворения и интрацитоплазматической инъекции сперматозоида [6].

Начинают разрабатываться подходы к преодолению повышенного уровня фрагментации ДНК сперматозоидов. В последнее время в спермиологических лабораториях чаще всего используют методы анализа фрагментации ДНК в клетках и ткани, такие как обнаружение апоптотических клеток с помощью метода TdT-опосредованной метки dUTP-конца разрыва цепи ДНК (Terminal Deoxynucleotidyl Transferase-Mediated dUTP Nick End Labeling – TUNEL) и конечной маркировки (In Situ End-Labeling – ISEL). Данные подходы позволяют выявить изменения ДНК на самых ранних стадиях апоптоза до того, как появятся тельца апоптоза: фрагментированная ДНК в виде глыбок хроматина в ядре или в цитоплазматических каплях вне клетки. Метод TUNEL, получивший наиболее широкое распространение, способен регистрировать нарушение целостности ДНК сперматозоидов, которое связано с упаковкой патологического хроматина или дефицитом протамина, оказывающее негативное влияние на репродуктивные исходы при естественном зачатии или в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

У бесплодных мужчин доля сперматозоидов с нарушением целостности ДНК превышает 30%, а у здоровых фертильных муж-

чин – составляет менее 15%. При уровне фрагментации ДНК спермы $\geq 30\%$ вероятность наступления беременности крайне низкая [7]. С распространением ВРТ пришло понимание важности последствий повреждения ДНК спермы, но на сегодняшний день эти последствия еще в значительной степени неизвестны [8].

Выделяют следующие причины нарушения хроматина – повреждения ДНК сперматозоидов:

- первичные или внутренние дефекты сперматогенеза (аномалии развития или генетические дефекты);
- вторичные или внешние повреждения тестикул (гонадотоксин, гипертермия, окислительный стресс, эндокринные заболевания).

У больных с идиопатическим бесплодием и значительно повышенным количеством сперматозоидов со сниженной степенью конденсации хроматина наблюдаются дефицит протаминов, активные формы кислорода, нарушения апоптоза и замены гистонов на протамины в сперматиде, плохая упаковка хроматина, а также усиление чувствительности к окислительному стрессу дефектных сперматозоидов [9].

Между тем в клинической практике важно не только выявить нарушения, но и назначить лечение пациентам с повышенным индексом фрагментации ДНК спермы.

Мы проанализировали работы зарубежных авторов, согласно которым липидный состав клеточных мембран сперматозоидов существенно влияет на функциональные характеристики сперматозоидов [10]. В сперматозоидах человека были также обнаружены длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты в высокой концентрации [11, 12]. Установлено, что их доля по отношению к насыщенным жирным кислотам и холестерину тесно связана с текучестью мембран сперматозоидов [13]. Благодаря большому количеству двойных связей полиненасыщенные жирные кислоты в мембранах сперматозоидов особенно восприимчивы к пе-

рекисному разрушению [14]. Это имеет большое значение при криоконсервации, когда увеличивается общее количество образовавшихся активных соединений кислорода [15] и нарушается баланс компонентов антиоксидантной системы [16–18]. Содержание полиненасыщенных жирных кислот омега-3 и особенно докозагексаеновой кислоты положительно коррелирует с подвижностью и жизнеспособностью сперматозоидов после замораживания/размораживания. Значит, жирнокислотный состав может быть прогностическим критерием антиоксидантного потенциала эякулята. Кроме того, влияя на липидный состав сперматозоидов, можно ожидать положительный антиоксидантный терапевтический эффект [19–21].

Цель исследования

Оценка влияния энзиматической докозагексаеновой кислоты триглицерида в высокой концентрации (Бруди Плюс) на поврежденную ДНК сперматозоидов.

Материал и методы

В исследование были включены 100 больных с идиопатической патозооспермией и уровнем фрагментации ДНК, превышающим нормативные значения. Индекс фрагментации ДНК спермы определяли с помощью метода TUNEL (норма до 15%). Все пациенты дали согласие на участие в данной работе.

Критерии включения: возраст старше 18 лет, патозооспермия, подтвержденная стандартной спермограммой, повышенный уровень фрагментации ДНК спермы, информированное согласие.

Критерии исключения: повышенный или сниженный уровень лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормона, тяжелые поражения сперматогенеза (криптозооспермия и некрозооспермия), эндокринные и генетические нарушения, тяжелые соматические заболевания, двустороннее поражение придатков и яичек воспалительного и травматического характера, варикоцеле.

УРОЛОГИЯ



Возраст пациентов, включенных в исследование, составил 22–48 лет (средний возраст $30,2 \pm 6,6$ года). Кроме анализа жалоб, сбора анамнеза и физикального обследования все больные прошли андрологическое обследование:

- исследование спермограммы по стандартной методике, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения (2010);
- определение уровня половых гормонов крови, ингибина В;
- ультразвуковое исследование (УЗИ) и доплерографию сосудов органов мошонки;
- генетические исследования (кариотип, фактор азооспермии, ген муковисцидоза);
- исследование фрагментации ДНК в сперматозоидах методом TUNEL.

Вычисление процента сперматозоидов с нарушением целостности ДНК производили с помощью набора реактивов фирмы Millipore (США). На предметное стекло, покрытое Polysine (Thermo, Германия), наносили препарат сперматозоидов, отмытых от спермальной жидкости. Препарат высушивали в 1%-ном растворе параформальдегида в течение десяти минут. Дважды промывали в фосфатном буфере и помещали в раствор этилового спирта и уксусной кислоты (2:1) на пять минут при 20 °С. Затем дважды промывали в фосфатном буфере. На препарат наносили раствор фермента TdT (период инкубации 60 минут), затем раствор, содержащий флуоресцентный краситель (родамин), и инкубировали 30 минут. Дважды

промывали в фосфатном буфере и инкубировали в растворе ядерного флуоресцентного красителя DAPI в течение пяти минут. Затем препарат четыре раза промывали в фосфатном буфере и помещали под покрывное стекло. Анализ проводили на флуоресцентном микроскопе Olympus с двумя фильтрами длиной волны 350 и 560 нм. Препарат просматривали в нескольких полях зрения и оценивали 1000 клеток. Полученные изображения анализировали в программе Image-Pro для подсчета количества ядер сперматозоидов с фрагментацией ДНК и общего количества неповрежденных ядер. Подсчитывали процент (среднее значение) фрагментированных ядер в препарате. После комплексного андрологического обследования всем пациентам с патозооспермией и повышенным индексом фрагментации ДНК спермы был назначен Бруди Плюс (три-докозагексаеновая кислота в высокой концентрации). Повторное обследование (спермограмма и оценка фрагментации ДНК спермы методом TUNEL) было выполнено спустя полтора и три месяца приема продукта.

Анализ клинических данных проводили с помощью стандартных методов статистической обработки с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 10.0 и Statistica 7.0. Для проверки статистических гипотез были использованы t-критерий Стьюдента (для анализа выборок с распределением, приближенным к нормальному) и точный критерий Фишера. Для всех критериев

и тестов критический уровень значимости (если не оговорено иное) принимали равным 5%, то есть нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

Результаты

Сбор анамнеза показал, что ни один пациент не подвергался воздействиям ионизирующего излучения, не употреблял наркотические средства, а также алкоголь. Некоторые пациенты имели избыточную массу тела (35,4%) и ожирение разной степени тяжести (16,5%), средний индекс массы тела в группе составил $29,7 \pm 7$. С помощью имеющейся медицинской документации и сбора анамнеза, к сожалению, выявить этиологию патозооспермии у пациентов не представлялось возможным.

Внешние признаки гипогонадизма у больных отсутствовали. При пальпации органов мошонки – объем яичек нормальный. По данным УЗИ предстательной железы у 62,7% больных были выявлены ультразвуковые признаки хронического простатита. Результаты УЗИ органов мошонки патологических изменений не показали. При цветовом доплеровском картировании сосудов органов мошонки патологический рефлюкс на высоте пробы Вальсальвы не зарегистрирован. Результат стандартного спермиологического исследования – диагноз «патозооспермия», причем 38% больных имели астенозооспермию, 23% – астенотератозооспермию, 9% – тератозооспермию, 11% – олигоастенозооспермию, 19% – олигоастенотератозооспермию. По данным анализа крови на гормоны изменения в средних показателях гормонов (фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормона, тестостерона, пролактина) не отмечены. У всех пациентов был повышен уровень фрагментации ДНК (TUNEL), который варьировал от 19,8 до 38,7%. Средний уровень фрагментации ДНК составил $25,3 \pm 5,2\%$ (рис. 1). При этом выраженность патозооспермии коррелировала

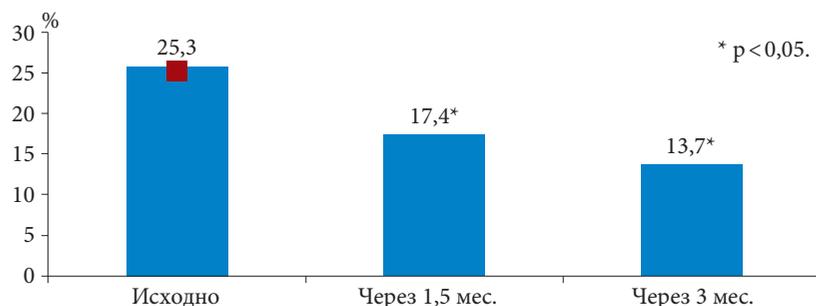


Рис. 1. Распределение по среднему уровню фрагментации ДНК спермы до лечения, через полтора и три месяца лечения



с повышенным индексом фрагментации ДНК спермы. Уровень фрагментации ДНК у пациентов с олигоастенотератозооспермией был $38,5 \pm 5,6\%$, астенозооспермией – $22,3 \pm 4,5\%$, тератозооспермией – $19,3 \pm 3,5\%$.

Результаты анализа полученных данных после лечения показали высокую эффективность применения Бруди Плюс. У всех пациентов отмечалось снижение уровня фрагментации ДНК спермы. Средний уровень фрагментации ДНК составил $13,7\%$ ($p < 0,05$). Интересно, что снижение уровня фрагментации ДНК было отмечено у 63% больных уже спустя полтора месяца приема Бруди Плюс, что особенно важно при подготовке пациентов к программам ВРТ, когда сроки лечения ограничены. Кроме того, у пациентов, принимающих Бруди Плюс, увеличилась подвижность сперматозоидов – на 12–45% от начала терапии (рис. 2).

Обсуждение

Существует ряд доказательств того, что уровень фрагментации ДНК спермы может снизиться после коррекции этиологических причин, вызвавших нарушение целостности ДНК спермы, например после устранения варикоцеле (варикоцелеэктомия). Предполагается, что лечение инфекции с помощью антибиотиков, нивелируя негативное влияние окислительного стресса, тоже уменьшит уровень фрагментации ДНК.

Полученные нами данные показывают, что некоторые причины фрагментации ДНК не могут быть диагностированы, но иногда благодаря изменению образа жизни, соблюдению диеты, а также с помощью приема препаратов, предназначенных для защиты от окислительного стресса, можно скорректировать ущерб от свободных радикалов и снизить уровень фрагментации ДНК.

Была продемонстрирована высокая эффективность Бруди Плюс у больных с идиопатической патозооспермией и повышенным уровнем фрагментации ДНК. Средний

уровень фрагментации ДНК снизился с 25,8 до 13,7% после третьего месяца приема Бруди Плюс ($p < 0,05$).

Установлено, что степень повреждения сперматогенеза коррелирует с повышенными значениями фрагментации ДНК спермы. У пациентов с более выраженными нарушениями сперматогенеза уровень фрагментации ДНК составил $38,5 \pm 5,6\%$. Полученные результаты отвечают данным отечественной и зарубежной литературы. Однако данный факт требует дальнейшего изучения, так как нет четкой зависимости уровня фрагментации ДНК ни от одного из показателей спермограммы (концентрации, подвижности, морфологии). Кроме того, нарушение целостности структуры ДНК спермы может встречаться у пациентов с нормальными показателями спермограммы.

Положительное влияние три-докозагексаеновой кислоты в высокой концентрации (Бруди Плюс) отмечалось у 63% больных уже спустя полтора месяца применения продукта, что особенно важно при подготовке пациентов к программе ВРТ. Это связано с тем, что время терапии ограничено, а результативность экстракорпорального оплодотворения и/или интрацитоплазматической инъекции сперматозоида может зависеть от уровня фрагментации ДНК [22].

После первого положительного опыта применения продукта Бруди Плюс в нашей клинике (в 2014 г.) мы уже на протяжении трех лет широко назначаем Бруди Плюс пациентам с идиопатической патозооспермией и нарушением целостности структуры ДНК сперматозоидов как отдельно, так и в комбинации с препаратами, стимулирующими сперматогенез. Получены положительные результаты применения Бруди Плюс при естественном зачатии и в программах ВРТ.

Перспективные направления исследований – оценка эффективности применения Бруди Плюс

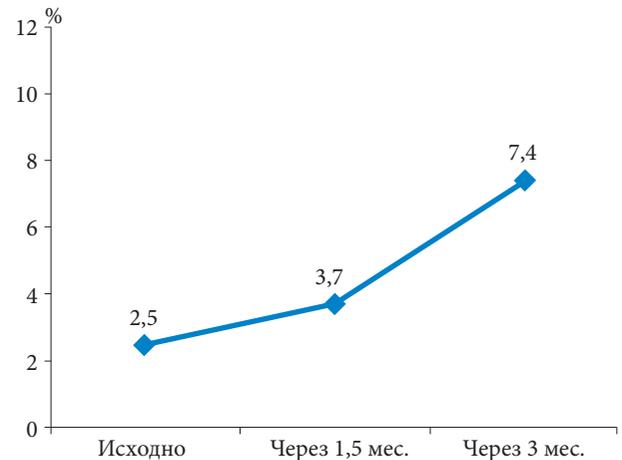


Рис. 2. Динамика активности сперматозоидов (категории А) до лечения, через полтора и три месяца лечения

у разных категорий больных, а также выявление ассоциации между снижением уровня фрагментации ДНК и репродуктивными исходами в бесплодных парах, которые применяют ту или иную терапию, направленную на коррекцию нарушений целостности ДНК спермы.

Заключение

Учитывая современные международные данные о выявленной корреляции повышенного уровня фрагментации ДНК и репродуктивных потерь, установление нарушения целостности ДНК сперматозоидов важно не только с диагностической точки зрения, но и с клинической. Особенно для супружеских пар, у которых есть субфертильные показатели спермограммы, а также пар, планирующих вступить в программу ВРТ.

На сегодняшний день опубликовано достаточное количество работ, в том числе зарубежных, по доказательству эффективности применения Бруди Плюс у пациентов с повышенным уровнем фрагментации ДНК спермы. Продолжая исследования в этом направлении, клиницисты смогут эффективнее влиять на нарушение структуры ДНК сперматозоидов, что позволит повысить фертильность мужчин и результативность различных методов достижения беременности. 🌐



Литература

1. Jungwirth A., Diemer T., Dohle G.R. et al. Guidelines on male infertility / European Association of Urology, 2015 // www.uroweb.org/wp-content/uploads/17-Male-Infertility_LR1.pdf.
2. Guzick D.S., Overstreet J.W., Factor-Litvak P. et al. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 345. № 19. P. 1388–1393.
3. Osman A., Alsomait H., Seshadri S. et al. The effect of sperm DNA fragmentation on live birth rate after IVF or ICSI: a systematic review and meta-analysis // Reprod. Biomed. Online. 2015. Vol. 30. № 2. P. 120–127.
4. Gandini L., Lombardo F., Paoli D. et al. Study of apoptotic DNA fragmentation in human spermatozoa // Hum. Reprod. 2000. Vol. 15. № 4. P. 830–839.
5. Evenson D.P. Sperm chromatin structure assay (SCSA®) // Methods Mol. Biol. 2013. Vol. 927. P. 147–164.
6. Kumar K., Deka D., Singh A. et al. Predictive value of DNA integrity analysis in idiopathic recurrent pregnancy loss following spontaneous conception // J. Assist. Reprod. Genet. 2012. Vol. 29. № 9. P. 861–867.
7. Spanò M., Bonde J.P., Hjøllund H.I. et al. Sperm chromatin damage impairs human fertility. The Danish First Pregnancy Planner Study Team // Fertil. Steril. 2000. Vol. 73. № 1. P. 43–50.
8. Zini A., Libman J. Sperm DNA damage: importance in the era of assisted reproduction // Curr. Opin. Urol. 2006. Vol. 16. № 6. P. 428–434.
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. Nogales-Gadea G., Pinós T., Ruiz J.R. et al. Are mitochondrial haplogroups associated with elite athletic status? A study on a Spanish cohort // Mitochondrion. 2011. Vol. 11. № 6. P. 905–908.
11. Ahluwalia B., Holman R.T. Fatty acid composition of lipids of bull, boar, rabbit and human semen // J. Reprod. Fertil. 1969. Vol. 18. № 3. P. 431–437.
12. Poulos A., White I.G. The phospholipid composition of human spermatozoa and seminal plasma // J. Reprod. Fertil. 1973. Vol. 35. № 2. P. 265–272.
13. Lenzi A., Picardo M., Gandini L., Dondero F. Lipids of the sperm plasma membrane: from polyunsaturated fatty acids considered as markers of sperm function to possible scavenger therapy // Hum. Reprod. Update. 1996. Vol. 2. № 3. P. 246–256.
14. Alvarez J.G., Storey B.T. Differential incorporation of fatty acids into and peroxidative loss of fatty acids from phospholipids of human spermatozoa // Mol. Reprod. Dev. 1995. Vol. 42. № 3. P. 334–346.
15. Wang A.W., Zhang H., Ikemoto I. et al. Reactive oxygen species generation by seminal cells during cryopreservation // Urology. 1997. Vol. 49. № 6. P. 921–925.
16. Alvarez J.G., Storey B.T. Evidence for increased lipid peroxidative damage and loss of superoxide dismutase activity as a mode of sublethal cryodamage to human sperm during cryopreservation // J. Androl. 1992. Vol. 13. № 3. P. 232–241.
17. Lasso J.L., Noiles E.E., Alvarez J.G., Storey B.T. Mechanism of superoxide dismutase loss from human sperm cells during cryopreservation // J. Androl. 1994. Vol. 15. № 3. P. 255–265.
18. Gadea J., Molla M., Selles E. et al. Reduced glutathione content in human sperm is decreased after cryopreservation: effect of the addition of reduced glutathione to the freezing and thawing extenders // Cryobiology. 2011. Vol. 62. № 1. P. 40–46.
19. Agarwal A., Sekhon L.H. The role of antioxidant therapy in the treatment of male infertility // Hum. Fertil. (Camb.). 2010. Vol. 13. № 4. P. 217–225.
20. Safarinejad M.R. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on semen profile and enzymatic antioxidant capacity of seminal plasma in infertile men with idiopathic oligoasthenoteratospermia: a double-blind, placebo-controlled, randomised study // Andrologia. 2011. Vol. 43. № 1. P. 38–47.
21. Zini A., Al-Hathal N. Antioxidant therapy in male infertility: fact or fiction? // Asian J. Androl. 2011. Vol. 13. № 3. P. 374–381.
22. Larson-Cook K.L., Brannian J.D., Hansen K.A. et al. Relationship between the outcomes of assisted reproductive techniques and sperm DNA fragmentation as measured by the sperm chromatin structure assay // Fertil. Steril. 2003. Vol. 80. № 4. P. 895–902.

Use of Product Brudi Plus in the Treatment of Infertility in Patients with a High Index of DNA Fragmentation of Sperm

A.Yu. Popova, S.I. Gamidov, R.I. Ovchinnikov

V.I. Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

Contact person: Alina Yuryevna Popova, a_popova@oparina4.ru

Presented the results of a study which assessed the effect of acid triglyceride (product Brudi Plus) in high concentrations on damaged sperm DNA in patients with idiopathic pathozoospermia. Docosahexaenoic acid is the most valuable for human health polyunsaturated fatty acid omega-3. Docosahexaenoic acid is a major component of the gray matter of the brain, retina, testis, sperm and cell membranes. According to the results of some foreign and russian researches in the field of reproduction, intake of docosahexaenoic acid helps to reduce fragmentation of sperm DNA. In the study positive results were obtained. Application of tridocosahexaenoic acid contributed to the decrease in the damage level of sperm DNA, and also led to the improvement of the antioxidant system of sperm.

Key words: male infertility, DNA fragmentation sperm, docosahexaenoic acid, semen analysis, infertility treatment



брудиплюс[®] МЕЧТАЕТЕ О МАЛЫШЕ?

**Брудиплюс! Способствует
увеличению шансов
на беременность! ***

Заказ по телефону +7 (495) 997-99-41 www.brudyplus.ru

* Попова А.Ю. и соавт. Опыт применения докозагексаеновой кислоты (Брудиплюс) у пациентов с повышенным индексом фрагментации ДНК сперматозоидов в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова. Андрология и генитальная хирургия, 2015, №2. – С. 1-5. the common cold: an observational study// Explore, 2006; 2:109-114.



BRUDYTECHNOLOGY[®]

Производитель

БРУДИ ТЕКНОЛОДЖИ, С. Л.

К. Риера де Сан-Мигель, 3, 2-е, 4а.

08006 – БАРСЕЛОНА (ИСПАНИЯ)

Тел.: 93 217 03 66. Факс: 93 217 78 41

www.brudyplus.ru



Дистрибьютор

ЗАО «Фирма ЕВРОСЕРВИС»

142717, Московская область, Ленинский район,

с/п «Развилковское», пос. Развилка, квартал 1, влад. 7

Тел./факс: +7 (495) 789 46 19 (доб. 311 – тел. Аптеки)

E-mail: brudyplus@euro-service.ru

**Дополнительная
информация на сайте
www.brudyplus.ru**



Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, Москва

Роль фитотерапии в метафилактике мочекаменной болезни

М.Ю. Просьянников, О.В. Константинова, Н.В. Анохин

Адрес для переписки: Михаил Юрьевич Просьянников, prosyannikov@gmail.com

Обсуждается возможность применения фитопрепаратов в метафилактике мочекаменной болезни. Рассматриваются лечебные свойства компонентов, входящих в состав НефраДоза. Приводятся результаты исследований, подтверждающие сочетанное воздействие фитопрепаратов на организм, их положительное влияние на мочевыводящую систему при урологических заболеваниях, а также доказанную литокинетическую эффективность при мочекаменной болезни.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, уролитиаз, фитопрепараты

Мочекаменная болезнь – полиэтиологическое заболевание, характеризующееся наличием камня или нескольких камней в почках и/или мочевых путях. Несмотря на очевидный прогресс в изучении мочекаменной болезни, заболеваемость уролитиазом неуклонно растёт как в мире в целом, так и в Российской Федерации в частности [1, 2]. В России за период с 2002 по 2014 г. отмечается прирост числа пациентов на 34,5% с 629 453 до 846 570 человек [1]. В среднем в 2014 г. показатель числа пациентов с мочекаменной болезнью на 100 тыс. населения составил 578,8, тогда как в 2002 г. он равнялся 440,5 (+31,4%) [1]. По данным различных авторов, рецидив камнеобразования встречается в 50% случаев в течение пяти лет после проведенного лечения [3].

Причины уролитиаза до конца не изучены. Тем не менее известно, что к камнеобразованию могут приводить сопутствующие заболевания: первичный гиперпаратиреоз, почечный канальцевый ацидоз, подагра, метаболический синдром [3–5], а также мутации определенных генов [6], регулярный прием кальцийсодержащих препаратов, витамина D [7, 8], инфекция мочевых путей [9]. Вместе с тем продолжают исследования влияния макромолекул мочи на процессы литогенеза [10–14], анализируются физико-химические свойства мочи у пациентов с уролитиазом [15], изучается метаболизм камнеобразующих веществ в организме человека [16–19], проводится поиск генов, полиморфизм которых является фактором риска мочекаменной болезни [20, 21]. Одновременно совершенствуется оборудование для хирургического лечения, появляются

новые подходы к оперативному удалению конкрементов из верхних мочевых путей.

Очень важно акцентировать внимание как врача, так и пациента на проведении профилактики и метафилактики уролитиаза. Метафилактика мочекаменной болезни – профилактика рецидива заболевания. Соблюдение всех рекомендаций по противорецидивному лечению мочекаменной болезни может снизить частоту повторного камнеобразования на 41% [22]. Одна из главных составляющих метафилактики мочекаменной болезни – индивидуальная специфическая диетотерапия [23, 24]. При составлении рекомендаций необходимо оценить химический состав конкремента, концентрацию камнеобразующих веществ в крови и суточной моче, стереотип питания пациента. Если диетотерапия неэффективна, следует назначить медикаментозное лечение в зависимости от выявленных метаболических литогенных нарушений [25].

При лекарственной терапии применяют тиазидные диуретики, цитратные смеси, аллопуринол, метионин, магнийсодержащие препараты. В то же время многие специалисты обращают внимание на фитопрепараты и биологически активные добавки растительного происхождения. Данный метод лечения известен давно и с успехом применяется практикующими врачами-уролога-



ми. Эффективность трав доказана и проверена многими специалистами. Одной из таких биодобавок является комплекс НефраДоз, в состав которого входят восемь компонентов. Среди них давно изученные, хорошо известные и с успехом применяемые экстракты корней марены красильной, листьев ортосифона тычиночного, травы эпимедиума, корней родиолы розовой, корней солодки голой, листьев гинкго билоба, а также соединения органической природы, получаемое из растений, – ресвератрол.

Ресвератрол. Это природное биологически активное вещество из группы фенолов (рисунок). Имеются данные о том, что ресвератрол может препятствовать образованию камней в почках. S.H. Hong и соавт. изучили влияние ресвератрола на процесс образования почечных камней *in vitro* и *in vivo* [26]. Исследование с раневым заживлением показало, что ресвератрол значительно ингибирует оксалат-опосредованную миграцию клеток почечного эпителия человека, которая рассценивается как важный фактор образования кальций-оксалатных камней в почках.

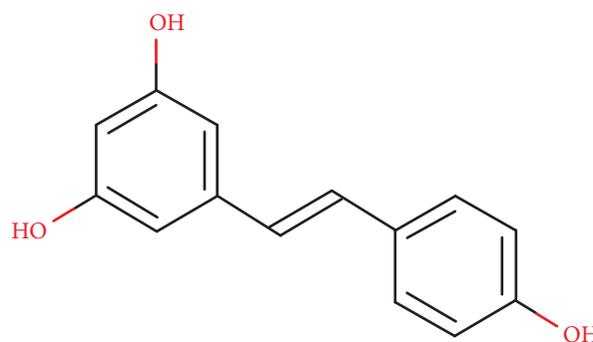
Марена красильная (*Rubia tinctorum* L.). Растение ингибирует процессы камнеобразования. Марена красильная обладает диуретическим эффектом и оказывает бактерицидное действие [27, 28]. F. Kalıncı и соавт. изучали противомикробное действие марены низкодиффузионным методом и обнаружили, что водные и спиртовые экстракты растения проявляют активность в отношении некоторых грамположительных и грамотрицательных бактерий, дрожжевых грибов, нитчатых грибов и актиномицет [29]. Применение марены красильной оправданно при кальцийфосфатном (витлокит, апатит, гидроксипатит, карбонатапатит) и струвитном уролитиазе [28].

Горянка стреловидная (эпимедиум, *Epidemium*). Особого внимания заслуживает широко применяемый в традиционной китайской медицине эпимедиум. Основными

компонентами травы являются флавоноиды – сильные природные антиоксиданты. Наибольшей фармакологической активностью среди флавоноидов горянки характеризуется икариин [30], который обладает нефропротективным действием. В экспериментах икариин уменьшал выраженность диабетической нефропатии у крыс с диабетом, индуцированным стрептозотоцином, что, предположительно, связано с модулированием экспрессии коллагена IV типа и трансформирующего фактора роста бета-1 [31].

Кроме того, флавоноиды травы эпимедиума подавляют повышенную экскрецию кальция с мочой (гиперкальциурию), индуцированную отсутствием яичников, и потерю костной массы. В исследовании флавоноиды предупреждали нарушение микроархитектуры трабекулярной кости, индуцированное овариэктомией. Было выявлено, что флавоноиды эпимедиума могут повышать реабсорбцию кальция в почках, стимулировать процесс образования остеобластов, а также подавлять процесс остеокластогенеза у овариэктомизированных мышей [32]. Таким образом, применение эпимедиума оправданно у пациентов с гиперкальциурией и уролитиазом.

Родиола розовая (*Rhodiola rosea*). Широко применяется в народной медицине при переутомлении, для снятия усталости, улучшения работоспособности и выносливости. Препараты родиолы розовой обладают также антиоксидантным, антимикробным, иммуномодулирующим, противовоспалительным свойством, повышают эффективность лечения воспалительных заболеваний. В настоящее время доказано и изучено нефропротективное действие экстракта *Rhodiola rosea*. По данным U. Uyeturk и соавт., экстракт *Rhodiola rosea* уменьшает выраженность поражения почек у крыс при односторонней обструкции мочеточника [33]. В исследовании, проведенном Z.S. Wang и соавт., был продемонстрирован защитный эффект



Структурная формула ресвератрола

экстракта *Rhodiola rosea* на ранних стадиях нефропатии у крыс со стрептозотоцин-индуцированным диабетом. Через восемь недель уровни глюкозы крови натощак, общего холестерина, триглицеридов, креатинина, суточное выделение альбуминов с мочой, отношение «масса почек – масса тела» и площадь клубочкового аппарата были значительно ниже в группе животных, получавших экстракт *Rhodiola rosea*, по сравнению с контрольной группой [34]. **Ортосифон тычиночный, или почечный чай (*Orthosiphon stamineus*).** По данным O.Z. Ameer и соавт., изучавших фармакологическую активность ортосифона тычиночного, растение оказывает диуретическое, гипоурикемическое, ренопротективное, антимикробное, противовоспалительное и ненаркотическое анальгетическое действие [35]. Мочегонный эффект при приеме почечного чая сопровождается усиленным выделением

Проведение фитотерапии при метафилактике уролитиаза не только желательна, но и необходимо. Прием фитопрепаратов, как правило, приветствуется пациентами, и многие больные, которым показаны травы, согласны принимать их длительно и регулярно в отличие от химических препаратов



В одном из исследований полное отхождение фрагментов конкрементов после дистанционной ударно-волновой литотрипсии наблюдалось чаще (в 90% наблюдений) и в более ранние сроки у пациентов, принимавших НефраДоз, по сравнению с больными, получавшими стандартное лечение (эффективность терапии 75,9%)

из организма хлоридов. Диурез увеличивается вдвое, выделение хлоридов – на 39%. J. Casadebeig-Lafon и соавт. отмечали статистически значимое увеличение объема мочи у самцов крыс, которым перорально вводили водный (18 и 180 мг/кг) или водно-спиртовой (70%, 13,5 и 135 мг/кг) экстракт листьев *Orthosiphon stamineus*. При введении водного экстракта одновременно с увеличением диуреза наблюдалось увеличение экскреции натрия [36].

Противовоспалительная и анальгетическая активность стандартизованного экстракта листьев *Orthosiphon stamineus* оценивалась в нескольких моделях на животных. В народной медицине растение давно использовалось для купирования боли и воспаления, теперь эти свойства почечного чая получили научное подтверждение [37].

При исследовании антибактериальной активности ортосифона было обнаружено, что экстракты растений, традиционно применяющихся при лечении неосложненных инфекций мочевыводящих путей, обладают антиадгезивным эффектом *in vitro* в отношении прикрепления уропатогенного штамма *Escherichia coli* к поверхности клеток мочевого пузыря [38].

Н. Канпаран и соавт. выявили нефропротективный эффект метанольного экстракта *Orthosiphon stamineus* на модели гентамицини-индуцированного поражения

почек у крыс. Введение экстракта в дозах 100 и 200 мг/кг массы тела в течение десяти дней приводило к значительному снижению концентрации креатинина в сыворотке, мочевины крови и белка в моче [39].

Таким образом, ортосифон тычиночный имеет большой медицинский потенциал [40]. Почечный чай применяется во многих странах мира при острых и хронических заболеваниях почек, сопровождающихся отеками, альбуминурией, азотемией и образованием почечных камней, при циститах и уретритах, подагре. Диурез увеличивается в первый день приема ортосифона тычиночного, но наиболее отчетливо – через два-три дня. Почечный чай можно употреблять одновременно с сердечными гликозидами, у больных с декомпенсацией кровообращения второй-третьей степени. Его назначают также больным гипертонией с нарушением функции почек. Ортосифон тычиночный эффективен в условиях длительного приема в течение шести – восьми месяцев с перерывами ежемесячно на пять-шесть дней. Побочного действия обычно не отмечается, симптомов отрицательного влияния на почки (белок в моче и проч.) не выявлено [28,41]. Благодаря гипоурикемическому действию и повышению экскреции цитрата (мощный ингибитор камнеобразования) ортосифон способствует предупреждению образования мочевых камней.

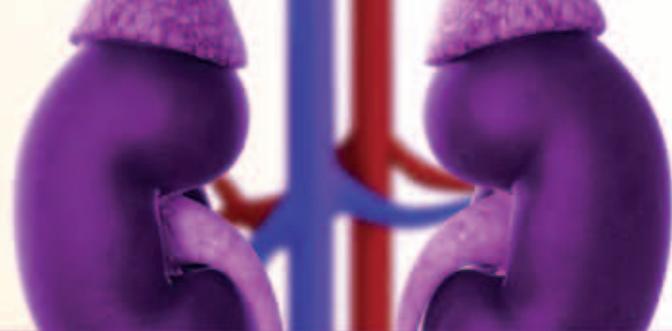
Солодка голая (Glycyrrhiza glabra). Экстракт корней солодки также получил широкое распространение в клинической медицине. Наиболее важное фармакологическое свойство корней солодки – выраженное противовоспалительное действие, заключающееся в своеобразном купировании воспалительных реакций, вызываемых гистамином, серотонином и брадикинином. Спазмолитический эффект препаратов корня солодки был показан *in vivo* на разных моделях животных (морские свинки, кролики, собаки) [42]. Этот эффект, по-ви-

димому, объясняется действием флавоноидных гликозидов ликвиритигенина и изоликвиритигенина [43]. По данным К. Wojcikowski и соавт., солодка – сильный антиоксидант [44]. Надо отметить, что особое значение при патологии почек имеет применение лекарственных растений – сильных антиоксидантов, поскольку окислительное повреждение считается основным механизмом, вовлекающим почти все хронические заболевания почек.

Включение фитопрепаратов в метафилактику уролитиаза не только желательно, но и необходимо. Фитопрепараты имеют меньше, чем химические лекарственные препараты, противопоказаний к применению. Прием фитопрепаратов, как правило, приветствуется пациентами, и многие больные, которым показаны травы, согласны принимать их длительно и регулярно в отличие от химических препаратов.

Об успешном использовании биологически активной добавки растительного происхождения НефраДоз свидетельствуют результаты многоцентрового исследования, в котором приняли участие многие российские ученые из различных урологических учреждений страны. Была доказана не только безопасность, но и эффективность биодобавки как литокинетического средства после дистанционной ударно-волновой литотрипсии у пациентов с уролитиазом и наличием сопутствующих заболеваний. Полное отхождение фрагментов конкрементов после дистанционной ударно-волновой литотрипсии наблюдалось чаще (в 90% наблюдений) и в более ранние сроки у пациентов, принимавших НефраДоз, по сравнению с больными, получавшими стандартное лечение (эффективность терапии 75,9%). Кроме того, был отмечен диуретический эффект: у пациентов, которые принимали НефраДоз, объем суточной мочи увеличился на 12–15%, также снизилась частота кристаллурии [45]. Об увеличении частоты от-

НефраДоз



Помогает выводить мелкие камни и песок независимо от вида камней

Снижает риск повторного камнеобразования

Уникальный состав*



Ортосифон

Обладает мочегонным и обезболивающим эффектами, выводит соли тяжелых металлов и ураты



Гинкго билоба и горянка стрелолистная

Улучшают микроциркуляцию почек, способствуют восстановлению почек после операций, ДЛТ



Ресвератрол

Мощный антиоксидант, защищает почечную ткань от негативных воздействий, предупреждает развитие оксалатных камней



Родиола розовая

Повышает защитные функции организма



Солодка голая

Повышает иммунитет, оказывает противовоспалительное и антимикробное действие



Марена красильная

Разрыхляет фосфатные камни, обладает спазмолитическим эффектом, облегчает выведение мелких камней и песка

Удобная форма выпуска и схема приема



1 упаковка
= 1 курс применения

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

* Среди БАД, зарегистрированных в РФ на апрель 2017

Реклама от мая 2017 г. Имеются противопоказания. Рекомендации по применению: взрослым по 1 капсуле 2 раза в день во время еды. АО «Нижфарм», Россия, 603950, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7. СОГР № RU.77.99.88.003.E.008337.08.15 от 10.08.2015 г.

STADA



хождения фрагментов камней после дистанционной ударно-волновой литотрипсии с 80 до 93,3% и мелких камней с локализацией в нижней трети мочеточников с 46,7 до 66,7%, снижении частоты болевого синдрома и дизурических явлений на фоне комплексной терапии, дополненной комплексом НефраДоз, сообщают исследователи из Алтайского государственного медицинского университета [46].

Ю.Г. Аляев и В.И. Руденко в обзорной статье по современным аспектам медикаментозного лечения пациентов с мочекаменной болезнью подчеркивают, что НефраДоз статистически достоверно уменьшает бактериурию и лейкоцитурию, снижает концентрацию уратов, оксалатов и фосфатов в моче [47]. Обнаруженные эффекты НефраДоза позволяют говорить и о возможности его применения в противорецидивном лечении больных уролитиазом.

Таким образом, учитывая многокомпонентность НефраДоза, его сочетанное воздействие на организм, вероятность положительного влияния на мочевыводящую систему при урологических заболеваниях, доказанную литокINETическую эффективность при мочекаменной болезни, представляется целесообразным проведение дальнейших клинических исследований для определения роли биоадвансы в метафилактике уролитиаза. ☺

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. Scales C.D. Jr., Smith A.C., Hanley J.M., Saigal C.S. Prevalence of kidney stones in the United States // Eur. Urol. 2012. Vol. 62. № 1. P. 160–165.
3. Andrew I.C. Renal acid – base balance and renal tubular acidosis // Urinary stone disease. New Jersey, 2007. P. 121–157.
4. Pratono L.A., Larasati D., Yossy Y. et al. Recurrent bilateral staghorn stones as a manifestation of primary hyperparathyroidism due to parathyroid adenoma // Acta. Med. Indones. 2015. Vol. 47. № 4. P. 348–351.
5. Pearle M.S., Lotan Y. Urinary lithiasis: etiology, epidemiology and pathogenesis // Campbell-Walsh urology / ed. by A.J. Wein, L.R. Kavoussi, A.C. Novick et al. 9th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2007. Vol. 2. P. 1363–1392.
6. Arcidiacono T., Mingione A., Macrina L. et al. Idiopathic calcium nephrolithiasis: a review of pathogenic mechanisms in the light of genetic studies // Am. J. Nephrol. 2014. Vol. 40. № 6. P. 499–506.
7. Hu H., Zhang J., Lu Y. et al. Association between circulating vitamin D level and urolithiasis: a systematic review and meta-analysis // Nutrients. 2017. Vol. 9. № 3. ID E301.
8. Kozyrakis D., Paridis D., Karatzas A. et al. Do calcium supplements predispose to urolithiasis? // Curr. Urol. Rep. 2017. Vol. 18. № 3. ID 17.
9. Эгамбердиев Д.К. Роль инфекции мочевых путей в генезе камней почек: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013.
10. Зверев Я.Ф., Жариков А.Ю., Брюханов В.М., Лампатов В.В. Модуляторы оксалатного нефролитиаза. Ингибиторы кристаллизации // Нефрология. 2010. Т. 14. № 1. С. 29–49.
11. Argade S., Chen T., Shaw T. et al. An evaluation of Tamm-Horsfall protein glycans in kidney stone formers using novel techniques // Urolithiasis. 2015. Vol. 43. № 4. P. 303–312.
12. Li X., Liu K., Pan Y. et al. Roles of osteopontin gene polymorphism (rs1126616), osteopontin levels in urine and serum, and the risk of urolithiasis: a meta-analysis // Biomed. Res. Int. 2015. Vol. 2015. ID 315043.
13. Poon N.W., Gohel M.D. Urinary glycosaminoglycans and glycoproteins in a calcium oxalate crystallization system // Carbohydr. Res. 2012. Vol. 347. № 1. P. 64–68.
14. Tsuji H., Shimizu N., Nozawa M. et al. Osteopontin knockdown in the kidneys of hyperoxaluric rats leads to reduction in renal calcium oxalate crystal deposition // Urolithiasis. 2014. Vol. 42. № 3. P. 195–202.
15. Голованов С.А. Клинико-биохимические и физико-химические критерии течения и прогноза мочекаменной болезни: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2002.
16. Bhasin B., Ürekli H.M., Atta M.G. et al. Primary and secondary hyperoxaluria: understanding the enigma // World J. Nephrology. 2015. Vol. 4. № 2. P. 235–244.
17. Knudsen B.E., Beiko D.T., Denstedt J.D. Uric acid urolithiasis // Urinary stone disease. New Jersey, 2007. P. 299–309.
18. Menditto V.G., Lucci M., Polonara S. The role of hypomagnesiuria in urolithiasis and renal colic: results from a prospective study of a metabolic evaluation protocol // Minerva Med. 2012. Vol. 103. № 5. P. 377–382.
19. Phillips R., Hanchanale V.S., Myatt A. et al. Citrate salts for preventing and treating calcium containing kidney stones in adults // Cochrane Database Syst. Rev. 2015. Vol. 6. № 10. CD010057.
20. Аполихин О.И., Сивков А.В., Константинова О.В. и др. Поиск полиморфных вариантов кандидатных генов мочекаменной болезни в российской популяции // Экспериментальная и клиническая урология. 2013. № 3. С. 56–60.
21. Sayer J.A. Re: Loss-of-function mutations of cyp24a1, the vitamin D 24-hydroxylase gene, cause long-standing hypercalciuric nephrolithiasis and nephrocalcinosis // Eur. Urol. 2015. Vol. 68. № 1. P. 164–165.
22. Константинова О.В., Яненко Э.К., Сафаров Р.М. Стандартизированный подход к ведению больных мочекаменной болезнью в амбулаторных условиях // Экспериментальная и клиническая урология. 2011. № 4. С. 33–38.
23. Prezioso D., Strazzullo P., Lotti T. et al. Dietary treatment of urinary risk factors for renal stone formation. A review of CLU Working Group // Arch. Ital. Urol. Androl. 2015. Vol. 87. № 2. P. 105–120.



24. Просянников М.Ю., Шадеркин И.А., Константинова О.В. и др. Анализ стереотипа питания при мочекаменной болезни // Экспериментальная и клиническая урология. 2017. № 1. С. 46–50.
25. Skolarikos A., Straub M., Knoll T. et al. Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: EAU // Eur. Urol. 2015. Vol. 67. № 4. P. 750–763.
26. Hong S.H., Lee H.J., Sohn E.J. et al. Anti-nephrolithic potential of resveratrol via inhibition of ROS, MCP-1, hyaluronan and osteopontin in vitro and in vivo // Pharmacol. Rep. 2013. Vol. 65. № 4. P. 970–979.
27. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Пособие для врачей. 16-е изд., перераб., испр. и доп. М.: Новая волна, 2012.
28. Турова А.Д., Сапожникова Э.Н. Лекарственные растения СССР и их применение. 4-е изд. стереотип. М.: Медицина, 1984.
29. Kalyoncu F., Cetin B., Saglam H. Antimicrobial activity of common madder (*Rubia tinctorum* L.) // Phytother. Res. 2006. Vol. 20. № 6. P. 490–492.
30. Liu X.H. Pharmacological research advance of icariin // China Mod. Doct. 2009. Vol. 47. P. 49–50.
31. Qi M.Y., Kai-Chen, Liu H.R. et al. Protective effect of Icaritin on the early stage of experimental diabetic nephropathy induced by streptozotocin via modulating transforming growth factor β 1 and type IV collagen expression in rats // J. Ethnopharmacol. 2011. Vol. 138. № 3. P. 731–736.
32. Chen W.F., Mok S.K., Wang X.L. et al. Total flavonoid fraction of the *Herba epimedii* extract suppresses urinary calcium excretion and improves bone properties in ovariectomised mice // Br. J. Nutr. 2011. Vol. 105. № 2. P. 180–189.
33. Uyeturk U., Terzi E.H., Kemahli E. et al. Alleviation of kidney damage induced by unilateral ureter obstruction in rats by *Rhodiola rosea* // J. Endourol. 2013. Vol. 27. № 10. P. 1272–1276.
34. Wang Z.S., Gao F., Lu F.E. Effect of ethanol extract of *Rhodiola rosea* on the early nephropathy in type 2 diabetic rats // J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci. 2013. Vol. 33. № 3. P. 375–378.
35. Ameer O.Z., Salman I.M., Asmawi M.Z. et al. Orthosiphon stamineus: traditional uses, phytochemistry, pharmacology, and toxicology // J. Med. Food. 2012. Vol. 15. № 8. P. 678–690.
36. Casadebeig-Lafon J., Jacob M., Cassanas G. et al. Adsorbed plant extracts, use of extracts of dried seeds of *Orthosiphon stamineus* benth // Pharm. Acta Helv. 1989. Vol. 64. № 8. P. 220–224.
37. Yam M.F., Asmawi M.Z., Basir R. An investigation of the anti-inflammatory and analgesic effects of *Orthosiphon stamineus* leaf extract // J. Med. Food. 2008. Vol. 11. № 2. P. 362–368.
38. Rafsanjany N., Lechtenberg M., Petereit F., Hensel A. Antiadhesion as a functional concept for protection against uropathogenic *Escherichia coli*: in vitro studies with traditionally used plants with antiadhesive activity against uropathogenic *Escherichia coli* // J. Ethnopharmacol. 2013. Vol. 145. № 2. P. 591–597.
39. Kannappan N., Madhukar A., Marymmal et al. Evaluation of nephroprotective activity of *Orthosiphon stamineus* benth extract using rat model // Int. J. Pharm. Tech. Res. Service. 2010. Vol. 2. № 1. P. 209–215.
40. Ahamed Basheer M., Abdul Majid A. Medicinal potentials of *Orthosiphon stamineus* benth // www.webmedcentral.com/wmcpdf/Article_WMCO01361.pdf.
41. Зверева А.В. Влияние почечного чая на диурез и выделение хлоридов // Лекарственные средства из растений / под ред. А.Д. Туровой. М., 1962. С. 297.
42. Takagi K., Harada M. Pharmacological studies on herb peony root. III. Effects of paeoniflorin on circulatory and respiration system and isolated organs // Yakugaku Zasshi. 1969. Vol. 89. № 7. P. 893–896.
43. Chandler R.F. Licorice, more than just a flavour // Can. Pharm. J. 1985. Vol. 118. P. 420–424.
44. Wojcikowski K., Stevenson L., Leach D. et al. Antioxidant capacity of 55 medicinal herbs traditionally used to treat the urinary system: a comparison using a sequential three-solvent extraction process // J. Altern. Complement. Med. 2007. Vol. 13. № 1. P. 103–109.
45. Камалов А.А., Абоян И.А., Деревянко Т.И. и др. Применение НефраДоза у пациентов с мочекаменной болезнью, перенесших дистанционную ударно-волновую литотрипсию // Урология. 2014. № 3. С. 13–17.
46. Неймарк А., Неймарк Б., Гаткин М. и др. Многокомпонентный комплекс НефраДоз в лечении пациентов с мочекаменной болезнью // Врач. 2015. № 8. С. 27–31.
47. Аляев Ю.Г., Руденко В.И. Современные аспекты медикаментозного лечения пациентов с мочекаменной болезнью // Эффективная фармакотерапия. 2016. Вып. 41. Урология и нефрология. № 5. С. 10–15.

Урология

Role of Phytotherapy in the Metaphylaxis of Urolithiasis

M.Yu. Prosiannikov, O.V. Konstantinova, N.V. Anokhin

N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Contact person: Mikhail Yuryevich Prosiannikov, prosiannikov@gmail.com

The possibility of using herbal remedies in metaphylactic urolithiasis. Discusses the therapeutic properties of the components members Pradosa. The results of studies showing the combined effect of herbal remedies on the organism, its positive impact on the urinary system urological diseases, as well as proven cytokinetics efficiency in urolithiasis.

Key words: kidney stone disease, urolithiasis, herbal



Витамин D и гормональный канцерогенез при раке предстательной железы

И.А. Тюзиков¹, С.Ю. Калинченко^{1, 2}, М.И. Жиленко¹

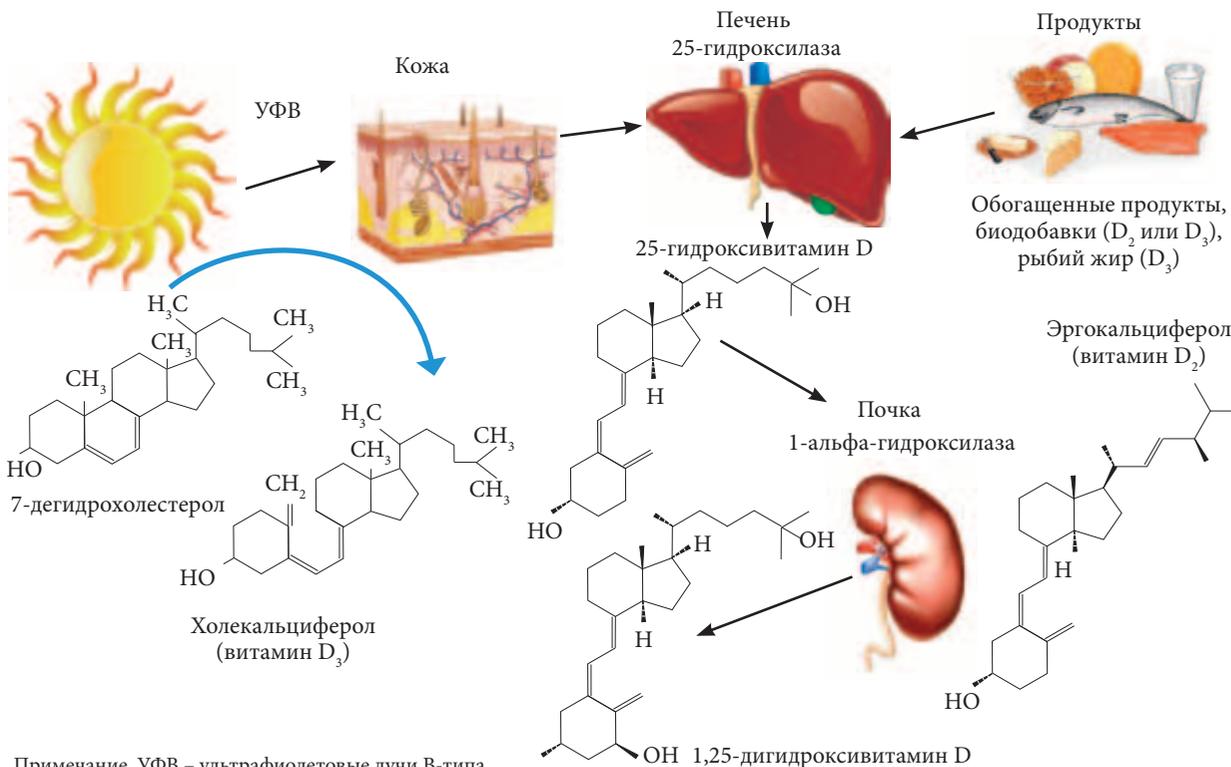
Адрес для переписки: Игорь Адамович Тюзиков, phoenix-67@list.ru

В обзорной статье обсуждается проблема, которой в отечественной литературе уделено недостаточно внимания, – роль дефицита витамина D в общем механизме гормонального канцерогенеза. Продемонстрированы отличия витамина D от классических витаминов. Показана важная роль витамина D как мощного метаболического гормона с множеством так называемых неклассических эффектов (антипролиферативным, антиапоптотическим и антинеоангиогенным), которые позволяют рассматривать витамин D как стероидный гормон с онкостатическим и онкопрофилактическим свойством. Представлены возможные механизмы участия дефицита витамина D в процессах канцерогенеза в целом. На примере наиболее актуального гендерного онкологического заболевания – рака предстательной железы разобраны частные патогенетические механизмы реализации канцерогенных механизмов, ассоциированных с дефицитом витамина D, и противораковые эффекты, достигаемые при коррекции дефицита витамина D. На основании анализа доступных доказательных исследований сделан вывод о том, что поддержание оптимального уровня 25(OH)D в крови (основной транспортной формы витамина D) в организме – один из эффективных методов профилактики онкологических заболеваний, в частности рака предстательной железы.

Ключевые слова: витамин D, дефицит витамина D, канцерогенез, рак предстательной железы, онкостатический эффект, хемопрофилактика

Введение

Первое упоминание о наиболее частом проявлении дефицита витамина D (рахите) встречается еще в трудах Сорана Эфесского (98–138 гг. н.э.) и античного медика Галена (131–211 гг. н.э.). В новой истории рахит описал английский терапевт Д. Уистлер в 1645 г. В 1919 г. К. Гульдчинский открыл эффективное действие ртутно-кварцевой лампы (искусственное горное солнце) при лечении больных рахитом детей. Только в 1924 г. витамин D был выделен А. Гессом и М. Вейнштоком при воздействии на растительные масла ультрафиолетовыми волнами в диапазоне 280–315 нм. В 1928 г. А. Виндаус получил Нобелевскую премию по химии «за работы по изучению строения стероидов и их связи с витаминной группой», определив химическую структуру витамина D и его предшественников. Долгое время традиционные представления о витамине D были связаны прежде всего с его ключевой ролью в кальциево-фосфорном обмене и влиянии на минеральную плотность костной ткани (профилактика и лечение рахита). Однако в последние десятилетия накоплено огромное количество достоверных научных данных, свидетельствующих о том, что такие представления о витамине D безнадежно устарели [1].



Примечание. УФВ – ультрафиолетовые лучи В-типа.

Рис. 1. Схема биосинтеза витамина D₃

Витамин D как стероидный гормон и его физиологические неклассические эффекты

Термин «витамин D» объединяет целую группу сходных по химическому строению веществ, которые относятся к классу секостероидов: D₁, D₂, D₃ (именно его рассматривают как истинный витамин D, тогда как другие представители этой группы считают модифицированными производными витамина D), D₄, D₅ [1]. Лучшее всего изучены холекальциферол – витамин D₃ и эргокальциферол – витамин D₂. Витамин D₂ можно получить только из пищи растительного происхождения (дрожжи, хлеб, грибы, некоторые овощи). Витамин D₃ также может поступать из продуктов питания, в основном животного происхождения (рыбий жир, сливочное масло, яйца, молоко). Однако пищевые продукты не способны возмещать физиологическую потребность в витамине D₃, поэтому основной источник витамина D₃ – воздействие солнечного света. В-ультрафиолетовый диапазон солнечного спектра (длина волны от 290 до 315 нм) стимулирует

синтез витамина D₃ (холекальциферола) из провитамина D (7-дегидрохолестерола) в эпидермисе кожи. Витамин D – не витамин в классическом понимании. Он исходно биологически инертен и должен пройти два процесса гидроксилирования для превращения в метаболически активную форму, причем этот процесс и биологическое действие проявляются не в месте непосредственного образования [1]. Из кожи подавляющее большинство синтезированного витамина D₃ (холекальциферола) поступает в кровообращение и транспортируется в печень, где происходит его первое гидроксилирование с образованием 25-гидроксивитамина-D₃ (25(OH)D), или кальцидиола, – транспортной формы витамина D₃. В почках под влиянием гидроксилазы в ходе второго гидроксилирования образуется 1,25-дигидроксивитамин-D₃ (1,25(OH)₂D), или кальцитриол, – активная форма витамина D₃ [2, 3]. Кератиноциты эпидермиса в отличие от других клеток организма человека имеют весь необходимый набор собственных ферментов-

гидроксилаз, которые способствуют преобразованию витамина D₃ в активную форму 1,25(OH)₂D непосредственно в коже. Именно эта форма витамина регулирует пролиферацию и дифференцировку эпидермиса (рис. 1) [2–5], и с ней связано большинство физиологических эффектов витамина D₃.

От классических витаминов витамин D₃ также отличается тем, что он не является кофактором ни одного из известных ферментов и может самостоятельно синтезироваться в организме (из холестерина – общего источника для синтеза всех стероидных гормонов).

Наконец, витамин D₃ имеет специфический ядерный рецептор в клетках различных органов и тканей, что характерно исключительно для гормонов [1–3]. К активной форме витамина D₃ (1,25(OH)₂D) в клетках различных тканей (головной мозг, предстательная и молочная железы, кишечник, матка, иммунокомпетентные клетки, яички, яичники, сперматозоиды, яйцеклетки), а также в митохондриях всех клеток организма человека выявлены специфич-



Рис. 2. Классические и неклассические эффекты витамина (гормона) D₃

ческие рецепторы. Это позволяет рассматривать витамин D именно как гормон D, работающий в рамках так называемой эндокринной системы D-гормона. Функции этой системы заключаются в способности генерировать и модулировать биологические реакции более чем в 40 тканях-мишенях путем регуляции транскрипции генов в ядре клетки (медленный геномный механизм) или активации внутриклеточных транзиттеров на поверхности клетки (быстрый негеномный молекулярно-клеточный механизм) [6–8]. Геномный путь регуляции приводит к изменениям в транскрипции генов-мишеней в течение нескольких часов и дней, негеномный – в течение нескольких секунд и минут соответственно [9, 10]. Новые представления о витамине D как о мощном стероидном гормоне привели к существенной переоценке его физиологической роли в организме человека [11]. Оказалось, что достаточный уровень гормона D необходим человеку на протяжении всей жизни: от периода новорожденности до самой глубокой старости,

поскольку витамин D₃ влияет на транскрипцию около 3% человеческого генома, в том числе регулирует важные гены, отвечающие за синтез половых гормонов и регуляцию углеводного обмена, нарушения функции которых закономерно сопровождаются низким качеством жизни и ускоренным старением человека [9, 10, 12].

Принято выделять классические эффекты витамина (гормона) D (регуляцию фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма) и неклассические: торможение клеточной пролиферации и ангиогенеза (антиапоптотический и противоопухолевый эффект), контроль секреции инсулина (гипогликемический эффект), активация синтеза в клетках природных белков-антибиотиков (кателицидинов) (антибактериальный и противовоспалительный эффект) и др. (рис. 2) [2, 6].

Распространенность дефицита витамина D

С учетом особенностей синтеза витамина D в коже, невозможного без интенсивного ультрафиолетового

В-излучения, и дефицита потребления достаточного количества продуктов животного происхождения, содержащих витамин D, проблема дефицита/недостатка витамина D приобрела глобальное значение.

В группу риска по развитию дефицита витамина (гормона) D входят младенцы, беременные, пожилые лица, лица с ограниченным пребыванием на солнце, темнокожие, пациенты с ожирением, заболеваниями, сопровождающимися нарушением всасывания жиров, в том числе перенесшие шунтирование желудка [2, 3].

Особенно подвержены развитию дефицита или недостаточности гормона D люди, проживающие севернее 35-й параллели северной широты, что обусловлено недостаточным уровнем инсоляции большую часть года [2, 3, 6]. В силу географического фактора россияне относятся к группе высокого риска в отношении дефицита/недостаточности витамина (гормона) D, поэтому решение этой проблемы должно стать краеугольным камнем концепции оздоровления нации [12].

Данные о частоте дефицита витамина (гормона) D в мировой популяции неоднозначны и порой противоречивы, что во многом объясняется географией района исследования, уровнем годовой инсоляции, климатом, характером и привычками питания. Однако можно утверждать, что не менее 50% населения Земли испытывают симптомы дефицита/недостатка витамина (гормона) D [2, 13].

С возрастом все больше людей (до 80–90%), в том числе даже те, кто проживает в регионах с достаточным уровнем инсоляции, имеют дефицит витамина D. С неуклонным ростом степени выраженности дефицита/недостатка витамина (гормона) D увеличивается частота разнообразных ассоциированных с возрастом заболеваний. Последние эпидемиологические и экспериментальные данные показали, что низкий уровень витамина (гормона) D тесно связан с высоким риском общей смертности, сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями, артериальной гипертензией,



саркопенией (дефицитом мышечной массы), ожирением, метаболическим синдромом, остеопорозом, а также инсулинорезистентностью и сахарным диабетом первого и второго типов у взрослых людей (табл. [14–23].

Дефицит витамина D и канцерогенез

В настоящее время на фоне высокой распространенности дефицита витамина D продолжается рост числа онкологических заболеваний, поэтому можно предположить, что дефицит витамина D вносит вклад в канцерогенез. В наибольшем количестве исследований изучалась связь дефицита/недостаточности витамина D и рака молочной железы и предстательной железы (РПЖ) как наиболее частых форм рака у женщин и мужчин соответственно.

Общие потенциальные механизмы участия витамина D в канцерогенезе. Витамин D выполняет важные физиологические функции в организме, нарушение которых может запускать избыточную клеточную пролиферацию, снижение апоптоза и усиление неоангиогенеза – ключевые молекулярные механизмы развития любой злокачественной опухоли. Опухоль прогрессирует на фоне системного хронического воспаления, выраженного окислительного стресса, обусловленного гиперпродукцией свободных радикалов, и энергетического клеточного дисбаланса, вызванного нарушением функции тирозинкиназных рецепторов [24, 25]. Согласно общепринятой точке зрения, рецепторы тирозинкиназы имеют особое значение для развития и прогрессирования рака.

В опухолевой клетке имеются рецепторы к инсулину и инсулиноподобным факторам роста 1 и 2 [26]. Инсулин – единственный гормон, регулирующий внутриклеточный транспорт глюкозы, – осуществляет клеточные регуляторные функции посредством тирозинкиназного рецептора. Поэтому любая гиперинсулинемия вследствие снижения чувствительности тканей к инсулину (инсулинорезистентности) (что

наблюдается при сахарном диабете, ожирении, любом окислительном стрессе и старении) закономерно приводит к избыточной активации тирозинкиназных рецепторов как в здоровых, так и потенциально раковых клетках. Именно инсулин и тирозинкиназный рецептор, обуславливающие развитие инсулинорезистентности, играют важную роль в биологии рака [25, 26].

С одной стороны, витамин D регулирует экспрессию инсулиновых рецепторов, и его дефицит закономерно приводит к инсулинорезистентности, ожирению, сахарному диабету второго типа, а через них – к промоции (вторая стадия канцерогенеза). С другой стороны, выраженный дефицит витамина D – важного жиромобилизующего стероидного гормона – практически всегда сопутствует ожирению. Его роль в канцерогенезе считается ключевой. Около 20% всех новых случаев рака вызваны ожирением [27, 28]. Согласно данным последних метаанализов, большинство современных доказательных исследований подтверждают положительную связь между ожирением и риском рака в целом, а также между ожирением и низким уровнем витамина D в крови независимо от возраста, места проживания и методов определения уровня витамина D в крови [27, 28]. Вместе с тем, по мнению авторов одного из метаанализов, значение посреднической роли витамина D в биологи-

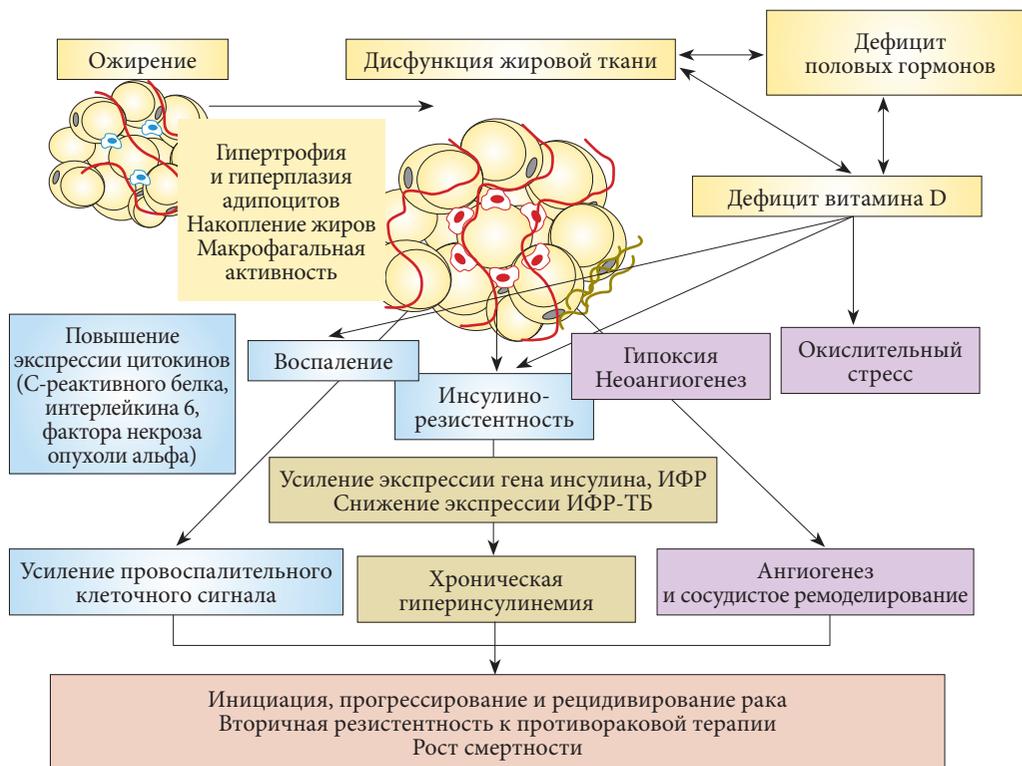
ческих механизмах, связывающих ожирение и рак, пока недостаточно ясно. В этой связи в дальнейшем необходимы исследования, которые бы одновременно изучали связь ожирения, дефицита витамина D, рака с полиморфизмом рецепторов витамина D [27]. Несмотря на это, имеющиеся в литературе данные однозначно указывают на митогенные эффекты инсулина в условиях патологической гиперинсулинемии/инсулинорезистентности, в том числе на фоне дефицита витамина D:

- прямые митогенные эффекты инсулина (посредством цАМФ-зависимого механизма через тирозинкиназные рецепторы, экспрессия которых имеется как в нормальных, так и потенциально раковых клетках);
- клеточно-пролиферативный эффект инсулина (механизм не ясен);
- замедление клеточного апоптоза (с помощью внутриклеточного инсулиноподобного фактора роста 1);
- усиление окислительного стресса посредством нарушения функции цикла Кребса в митохондриях (митохондриальная дисфункция);
- гормональный канцерогенез. Ожирение ведет к инсулинорезистентности, которая в свою очередь усугубляет ожирение, что в совокупности приводит к снижению секреции половых гормонов и витамина D (регуляторов инсули-

Корреляция между дефицитом/недостатком витамина (гормона) D и ассоциированными с возрастом заболеваниями

Тип связи	Заболевание, ассоциированное с возрастом
Устойчивые корреляции	Астма, рак молочной железы, когнитивные нарушения, инфаркт, инсульт, депрессия, патология зубов, сахарный диабет, переломы, фибромиалгия, болезни почек, инфекция, простуда, волчанка, рассеянный склероз, остеопороз, рахит, боль в спине, паркинсонизм, псориаз, рак предстательной железы, невынашивание беременности, туберкулез, трофические язвы, ожирение
Обнаруженные ассоциации	Аллергии, болезнь Альцгеймера, анемия, аутизм, рак, целиакия, хроническая слабость, хроническая боль, бесплодие, головная боль, болезни сердца, вирусный гепатит, метаболический синдром, миопатия, саркопения, сепсис, болезни щитовидной железы
Вероятные ассоциации	Болезни печени, остеоартрит, розацеа, сезонные аффективные нарушения, нарушение зрения

Урология



Примечание. ИФР – инсулиноподобный фактор роста, ИФР-ТБ – транспортный белок инсулиноподобного фактора роста.

Рис. 3. Потенциальные эндокринные механизмы канцерогенеза и роль дефицита витамина D

новых рецепторов), прогрессируют инсулинорезистентности, замыкая порочный круг канцерогенеза [29, 30].

Потенциальные гормональные механизмы канцерогенеза представлены на рис. 3, одну из центральных ролей играет дефицит/недостаток витамина D [31, 32].

Витамин D и рак предстательной железы

В настоящее время уточнены уже известные и выявлены новые механизмы канцерогенеза РПЖ, которые позволяют говорить об определенной роли витамина D в этом процессе, хотя связь между витамином D и РПЖ до сих пор вызывает научные дискуссии, а имеющиеся данные неоднозначны, а в ряде случаев противоречивы [20].

Так, Н.Е. Мейер и соавт. (2013) в контролируемом исследовании (n=2106) выявили положительные корреляции между уровнем в крови 25(OH)D > 30 нмоль/л и риском РПЖ

(отношение рисков 1,15, 95%-ный доверительный интервал 1,04–1,27) [22]. Польские ученые установили, что у пациентов с РПЖ наблюдается более тяжелый дефицит витамина D по сравнению с таковым у мужчин с ДГПЖ [33].

В метаанализе, который включил 126 исследований, посвященных влиянию полиморфизма генов рецепторов к витамину D (BsmI, TaqI, FokI и ApaI) на риск развития РПЖ, достоверно показано, что риск развития РПЖ может быть связан не только с уровнем витамина D в крови, но и полиморфизмом гена рецепторов к нему [23]. Так, во всех исследованиях был установлен достоверно более высокий риск РПЖ для мужчин-носителей гена BsmI. При дальнейшей стратификации рисков для носителей гена BsmI, особенно для представителей европеоидной расы, выявлен повышенный риск развития колоректального рака и рака кожи. Однако для других генов таких значимых ассоциаций

выявлено не было. У носителей гена TaqI был выше риск развития рака ротовой полости, грудных желез и базальноклеточного рака, в то время как риск РПЖ оказался низким. Носительство гена FokI ассоциировалось с повышенным риском развития рака кожи и пониженным риском глиомы. Носители гена ApaI, особенно лица азиатской популяции, имели повышенный риск развития базальноклеточного рака. Таким образом, ген VamI – наиболее важный генетический предиктор развития рака в популяции в целом, а ген TaqI снижает риск развития РПЖ [23].

В крупном систематическом обзоре 2013 г. не установлено влияния дополнительного приема витамина D на сердечно-сосудистую заболеваемость, риск развития рака и общую смертность [34]. Аналогичное заключение было сделано и в более раннем метаанализе 2011 г. [35].

А.В. Murphy и соавт. (2014) обследовали 667 мужчин в возрасте от 40 до 79 лет, впервые подвергшихся диагностической биопсии предстательной железы. У американцев европейского происхождения уровень 25(OH)D в крови менее 12 нг/мл ассоциировался с более злокачественным РПЖ по шкале Глисона (4+4) и более запущенной стадией заболевания. У американцев негроидной расы уровень 25(OH)D в крови менее 20 нг/мл достоверно коррелировал с повышенной вероятностью диагноза РПЖ при биопсии [36].

По данным W.B. Grant (2014), дефицит витамина D ассоциировался с увеличением риска развития более агрессивного РПЖ у пациентов с повышенным уровнем ПСА или подозрением на РПЖ по результатам пальцевого ректального исследования предстательной железы [37]. Поэтому у таких пациентов для прогнозирования положительных или отрицательных результатов биопсии может иметь значение предварительное определение уровня витамина D в крови.

Наличие у мужчин с РПЖ некорректированного дефицита витамина D существенно снижает общую выживаемость, в том числе после радикальной простатэктомии



[38, 39]. Радикальная простатэктомия избавляет пациента от РПЖ на ранних стадиях. Однако онкологи недостаточно осведомлены о канцеропротективных эффектах витамина D, поэтому не определяют у пациентов уровень 25(OH)D в крови до операции и не назначают им препараты витамина D при выявлении его дефицита после радикального лечения РПЖ.

Одно из недавних исследований наглядно показало, что средний уровень в крови витамина D у мужчин 42–79 лет после радикальной простатэктомии составляет 26 нг/мл, при этом у 65% имеет место недостаточность витамина D (< 30 нг/мл), а у 32% – его дефицит (< 20 нг/мл). Однако авторы не выявили достоверных корреляций между уровнем витамина D в крови и возрастом, градацией РПЖ по шкале Глисона, стадией или частотой позитивного края опухоли [40].

В литературе в последние годы все чаще высказывается мысль о том, что витамин D регулирует дифференцировку клеток РПЖ. В этой связи есть вероятность того, что наблюдаемый в течение долгого времени дефицит витамина D может вносить вклад в прогрессирование РПЖ от субклинической до клинической стадии [41]. Это особенно актуально для мужчин негроидной расы, у которых распространен дефицит витамина D, а также выше уровень заболеваемости РПЖ и смертности от РПЖ по сравнению с мужчинами европеоидной расы.

Недавно завершено открытое клиническое исследование, в котором оценивались безопасность и потенциальная эффективность витамина D₃ в суточной дозе 4000 международных единиц (МЕ) в течение года у мужчин с диагнозом РПЖ ранней стадии и низким уровнем риска РПЖ при активном наблюдении. Более чем у 50% включенных в исследование мужчин уменьшилось число положительных ядер клеток на повторной биопсии простаты [41]. После года применения препаратов витамина D не выявлялось различия в уровне витамина D в крови у мужчин негроидной и европеоидной расы, которые завер-

шили исследование. Это важно еще с той точки зрения, что черный цвет кожи – фактор риска развития дефицита витамина D, а частота РПЖ у афроамериканцев, переезжающих в США, в разы выше, чем у местных мужчин европеоидной расы [41].

Наконец, согласно новейшим эпидемиологическим данным, дефицит витамина D независимо повышает риск смертности от онкологических заболеваний на 14%, а риск смертности от всех причин – на 35% [42, 43]. За этими цифрами стоят десятки и сотни тысяч пациентов, поэтому недальновидно и безнравственно отказывать им в компенсации дефицита витамина D, что может способствовать как профилактике РПЖ, так и улучшению результатов любых вариантов его лечения на всех стадиях процесса.

Диагностика и лечение дефицита витамина D

Наиболее адекватный метод оценки уровня витамина D – определение в крови его промежуточного метаболита 25(OH)D. 25(OH)D в полной мере отражает суммарное количество витамина D, производимого в коже из 7-дигидрохолестерола под действием ультрафиолетовых В-лучей и получаемого из пищевых продуктов и пищевых добавок, и имеет довольно продолжительный период полураспада в крови – порядка 15 дней [1]. Золотым стандартом определения концентрации 25(OH)D в крови во всем мире является метод tandemной хромато-масс-спектрометрии (мультистероидный анализ). Он позволяет максимально точно (в отличие от наиболее распространенного радиоиммунного анализа) выявить дефицит или недостаток витамина D.

Дефицит витамина D определяется как уровень 25(OH)D в крови менее 20 нг/мл (50 нмоль/л). Этому мнению придерживаются и эксперты Международного эндокринологического общества. Многие специалисты считают, что уровень 20–30 нг/мл (50–75 нмоль/л) следует расценивать как недостаток витамина D, а оптимальный уровень составляет более 30 нг/мл (75 нмоль/л). Однако уже сейчас существует целый

ряд исследований, демонстрирующих значительные преимущества в отношении здоровья и качества жизни при достижении более высокого уровня 25(OH)D [44, 45]. Согласно рекомендациям Канадского общества экспертов по изучению витамина D, оптимальным уровнем 25(OH)D в крови можно считать 100–150 нмоль/л (40–60 нг/мл). Достижение такой концентрации 25(OH)D позволит снизить риск ассоциированных с возрастом заболеваний (остеопороза, сахарного диабета первого и второго типов, онкологических заболеваний) и увеличить продолжительность жизни [46].

Восполнение дефицита витамина D с помощью препаратов витамина D в настоящее время – необходимое условие достижения и поддержания нормальной концентрации транспортной формы 25(OH)D в крови. Согласно рекомендациям международных экспертов, для профилактики и лечения дефицита витамина D применяется холекальциферол (витамин D₃), реже эргокальциферол (витамин D₂). Оптимальная доза витамина D подбирается в зависимости от исходной концентрации 25(OH)D в крови. Измерение 25(OH)D – обязательный этап при подборе начальной дозы и определении достаточности компенсации дефицита на фоне терапии.

В различных странах рекомендуемое суточное потребление витамина D₃ составляет 400–600 МЕ/сут для взрослых. В настоящее время активно обсуждается повышение суточной дозы до 2000–4000 МЕ/сут, а для лечения ожирения могут потребоваться дозы 6000–10 000 МЕ/сут [2, 3]. Современные исследования показывают, что ежедневный прием 10000 МЕ абсолютно безопасен с точки зрения негативного влияния на кальциевый обмен и процессы реального литогенеза [47].

Таким образом, долговременное поддержание оптимальной концентрации витамина D в крови – физиологическая и патогенетическая стратегия профилактики и лечения практически всех ассоциированных с возрастом заболеваний, к которым прежде всего относятся стремитель-

урология



но молодеющие сегодня онкологические заболевания, включая РПЖ.

Заключение

К настоящему времени получены убедительные данные о том, что в механизмах канцерогенеза существенную роль играют гормональные факторы, особенно когда речь идет о таких распространенных гормонзависимых раках, как рак молочной железы и РПЖ.

В условиях качественного и количественного дефицита инсоляции

у современных жителей мегаполисов все очевиднее будет проследиваться негативная роль дефицита/недостатка витамина D – мощного метаболически активного стероидного гормона.

Полное избегание прямых солнечных лучей из-за боязни ускоренного фотостарения и рака кожи приводит к тому, что в условиях прогрессирующего с возрастом дефицита витамина D человек быстрее стареет, имеет повышенный риск развития сердечно-сосудис-

тых и онкологических заболеваний. Не надо бояться солнца! Как сказал один из ведущих экспертов по витамину D профессор Марк Соренсон, «...солнечный свет бесплатен. Никто не продает его. Он не имеет ни маркетинговой команды, ни адвоката, чтобы защитить его от лжи и тотального нападения со стороны тех, кто зарабатывает миллиарды долларов ежегодно, проповедуя „солнечную токсичность“ вместо сбалансированного использования солнечного света». ☺

Литература

1. Шварц Г.Я. Витамин D и D-гормон. М.: Анахарсис, 2005.
2. Holick M.F., MacLaughlin J.A., Clark M.B. et al. Photosynthesis of previtamin D₃ in human skin and the physiologic consequences // *Science*. 1980. Vol. 210. № 4466. P. 203–205.
3. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96. № 7. P. 1911–1930.
4. Skorija K., Cox M., Sisk J.M. et al. Ligand-independent actions of the vitamin D receptor maintain hair follicle homeostasis // *Mol. Endocrinol.* 2005. Vol. 19. № 4. P. 855–862.
5. Sakai Y., Demay M.B. Evaluation of keratinocyte proliferation and differentiation in vitamin D receptor knockout mice // *Endocrinology*. 2000. Vol. 141. № 6. P. 2043–2049.
6. Castro L.C. The vitamin D endocrine system // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2011. Vol. 55. № 8. P. 566–575.
7. Holick M.F. Vitamin D deficiency // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. № 3. P. 266–281.
8. Kinuta K., Tanaka H., Moriwake T. et al. Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads // *Endocrinology*. 2000. Vol. 141. № 4. P. 1317–1324.
9. Bouillon R., Carmeliet G., Verlinden L. et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice // *Endocr. Rev.* 2008. Vol. 29. № 6. P. 726–776.
10. Blomberg Jensen M., Dissing S. Non-genomic effects of vitamin D in human spermatozoa // *Steroids*. 2012. Vol. 77. № 10. P. 903–909.
11. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А., Гусакова Д.А. и др. Витамин D как новый стероидный гормон и его значение для мужского здоровья // *Эффективная фармакотерапия*. 2015. Вып. 27. Урология и нефрология. Спецвыпуск «Мужское здоровье». С. 38–47.
12. Ворслов Л.О., Тюзиков И.А., Калинин С.Ю. и др. Квартет здоровья – новая концепция современной профилактической и эстетической медицины: витамин D, возможности наружного и внутреннего применения // *Косметика и медицина*. 2015. № 4. С. 36–45.
13. Palacios C., Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2014. Vol. 144. Pt. A. P. 138–145.
14. Плещева А.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Витамин D и метаболизм: факты, мифы и предубеждения // *Ожирение и метаболизм*. 2012. № 2. С. 33–42.
15. Ford J.A., MacLennan G.S., Avenell A. et al. Cardiovascular disease and vitamin D supplementation: trial analysis, systematic review, and meta-analysis // *Am. J. Clin. Nutr.* 2014. Vol. 100. № 3. P. 746–755.
16. Wehr E., Pilz S., Schweighofer N. et al. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome // *Eur. J. Endocrinol.* 2009. Vol. 161. № 4. P. 575–582.
17. Zittermann A., Prokop S. The role of vitamin D for cardiovascular disease and overall mortality // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014. Vol. 810. P. 106–119.
18. Tomlinson P.B., Joseph C., Angioi M. Effects of vitamin D supplementation on upper and lower body muscle strength levels in healthy individuals. A systematic review with meta-analysis // *J. Sci. Med. Sport*. 2015. Vol. 18. № 5. P. 575–580.
19. Haghsheno M.A., Mellström D., Behre C.J. et al. Low 25-OH vitamin D is associated with benign prostatic hyperplasia // *J. Urol.* 2013. Vol. 190. № 2. P. 608–614.
20. Gandini S., Boniol M., Haukka J. et al. Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma // *Int. J. Cancer*. 2011. Vol. 128. № 6. P. 1414–1424.
21. Xu Y., Shao X., Yao Y. et al. Positive association between circulating 25-hydroxyvitamin D levels and prostate cancer risk: new findings from an updated meta-analysis // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 140. № 9. P. 1465–1477.
22. Meyer H.E., Robsahm T.E., Bjørge T. et al. Vitamin D, season, and risk of prostate cancer: a nested case-control study within Norwegian health studies // *Am. J. Clin. Nutr.* 2013. Vol. 97. № 1. P. 147–154.
23. Xu Y., He B., Pan Y. et al. Systematic review and meta-analysis on vitamin D receptor polymorphisms and cancer risk // *Tumour Biol.* 2014. Vol. 35. № 5. P. 4153–4169.
24. Okazaki R. Vitamin D and cancer // *Clin. Calcium*. 2014. Vol. 24. № 8. P. 1193–1199.
25. Becker S., Dossus L., Kaaks R. Obesity related hyperinsulinaemia and hyperglycaemia and cancer development // *Arch. Physiol. Biochem.* 2009. Vol. 115. № 2. P. 86–96.
26. Frasca F., Pandini G., Sciacca L. et al. The role of insulin receptors and IGF-I receptors in cancer and other diseases // *Arch. Physiol. Biochem.* 2008. Vol. 114. № 1. P. 23–37.



27. Shanmugalingam T., Crawley D., Bosco C. et al. Obesity and cancer: the role of vitamin D // BMC Cancer. 2014. Vol. 14. ID 712.
28. Pereira-Santos M., Costa P.R., Assis A.M. et al. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis // Obes. Rev. 2015. Vol. 16. № 4. P. 341–349.
29. Albanes D., Weinstein S.J., Wright M.E. et al. Serum insulin, glucose, indices of insulin resistance, and risk of prostate cancer // J. Natl. Cancer Inst. 2009. Vol. 101. № 18. P. 1272–1279.
30. Roddam A.W., Allen N.E., Appleby P. et al. Insulin-like growth factors, their binding proteins, and prostate cancer risk: analysis of individual patient data from 12 prospective studies // Ann. Intern. Med. 2008. Vol. 149. № 7. P. 461–471.
31. Ceshi M., Gutzwiller F., Moch H. et al. Epidemiology and pathophysiology of obesity as cause of cancer // Swiss Med. Wkly. 2007. Vol. 137. № 3–4. P. 50–56.
32. Arcidiacono B., Iiritano S., Nocera A. Insulin resistance and cancer risk: an overview of the pathogenetic mechanisms // Exp. Diabetes Res. 2012. Vol. 2012. ID 789174.
33. Wieczorek K., Braczkowski R.S., Skrzypiek M. et al. The comparison between vitamin D concentration in upper silesia patients with prostate cancer and with benign prostatic hyperplasia // J. Biol. Regul. Homeost. Agents. 2015. Vol. 29. № 1. P. 207–211.
34. Fortmann S.P., Burda B.U., Senger C.A. et al. Vitamin, mineral, and multivitamin supplements for the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: a systematic evidence review for the U.S. preventive services task force. Evidence Synthesis no. 108. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality, 2013.
35. Chung M., Lee J., Terasawa T. et al. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force // Ann. Intern. Med. 2011. Vol. 155. № 12. P. 827–838.
36. Murphy A.B., Nyame Y., Martin I.K. et al. Vitamin D deficiency predicts prostate biopsy outcomes // Clin. Cancer Res. 2014. Vol. 20. № 9. P. 2289–2299.
37. Grant W.B. Vitamin D status: ready for guiding prostate cancer diagnosis and treatment? // Clin. Cancer Res. 2014. Vol. 20. № 9. P. 2241–2243.
38. Der T., Bailey B.A., Youssef D. et al. Vitamin D and prostate cancer survival in veterans // Mil. Med. 2014. Vol. 179. № 1. P. 81–84.
39. Feldman D., Krishnan A.V., Swami S. et al. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression // Nat. Rev. Cancer. 2014. Vol. 14. № 5. P. 342–357.
40. Berg W.T., Shapiro E.Y., Rothberg M.B. et al. Baseline serum 25-hydroxyvitamin D levels in men undergoing radical prostatectomy: is there an association with adverse pathologic features? // Clin. Genitourin. Cancer. 2014. Vol. 12. № 5. P. 330–334.
41. Hollis B.W., Marshall D.T., Savage S.J. et al. Vitamin D3 supplementation, low-risk prostate cancer, and health disparities // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 2013. Vol. 136. P. 233–237.
42. Ness R.A., Miller D.D., Li W. The role of vitamin D in cancer prevention // Chin. J. Nat. Med. 2015. Vol. 13. № 7. P. 481–497.
43. Chowdhury R., Kunutsor S., Vitezova A. et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies // BMJ. 2014. Vol. 348. ID g1903.
44. Bischoff-Ferrari H.A., Giovannucci E., Willett W.C. et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes // Am. J. Clin. Nutr. 2006. Vol. 84. № 1. P. 18–28.
45. Pludowski P., Holick M.F., Pilz S. et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality – a review of recent evidence // Autoimmun. Rev. 2013. Vol. 12. № 10. P. 976–989.
46. The Vitamin D Society // www.vitamindsociety.org/benefits.php.
47. Vieth R. Vitamin D toxicity, policy, and science // J. Bone Miner. Res. 2007. Vol. 22. Suppl. 2. P. 64–68.

Vitamin D and Hormonal Carcinogenesis in Prostate Cancer

I.A. Tyuzikov¹, S.Yu. Kalinchenko^{1,2}, M.I. Zhilenko¹

¹ Clinic of Professor Kalinchenko, Moscow

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

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

This review discusses the problem of little attention in the national literature – the role of vitamin D deficiency in the general mechanism of hormone-dependent carcinogenesis. Differences of vitamin D from classical vitamins were revealed. Shown the importance of vitamin D as a powerful metabolic hormone with many so-called non-classical effects (antiproliferative, antiapoptosis and antiangiogenesis), which allow us to consider vitamin D as a steroid hormone with oncostatic and cancer preventive efficiency. Provided possible mechanisms of vitamin D deficiency involvement in the processes of carcinogenesis in general. And on the example of the most relevant gender cancer – prostate cancer – discussed in details pathogenic mechanisms of realization of the carcinogenic mechanisms associated with vitamin D deficiency as well as anti-cancer effects achieved by the way of vitamin D deficiency correction. Based on the analysis of available evidence-based research conclusions were made that the optimal level of 25(OH)D in the blood (vitamin D primary transport form) in the body is one of the most effective methods of cancer prevention, particularly prostate cancer in men.

Key words: vitamin D, vitamin D deficiency, carcinogenesis, prostate cancer, oncostatic effect, chemoprophylaxis

Урология

14-16 НОЯБРЯ 2017

XXI

**РОССИЙСКИЙ
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ
КОНГРЕСС**

МОСКВА / КРОКУС ЭКСПО
WWW.ROSONGOWEB.RU

XXI ВЕК – ВЕК ИННОВАЦИЙ





XIX

ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

ЖИЗНЕОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

19-20 октября 2017
г. Москва

ОСНОВНЫЕ ТЕМАТИКИ

- ◆ Механизмы развития критических состояний
- ◆ Травма, кровопотеря, шок
- ◆ Острая дыхательная недостаточность. ИВЛ, внелегочная оксигенация
- ◆ Острые расстройства гемодинамики, вспомогательное кровообращение
- ◆ Структурно-функциональные изменения ЦНС при критических состояниях
- ◆ Инфекционные осложнения в реаниматологии. Сепсис
- ◆ Экстракорпоральные методы детоксикации в реаниматологии. Острые отравления
- ◆ Анестезиология-реаниматология в специализированных областях (педиатрия, акушерство-гинекология, сердечно-сосудистая хирургия, нейрохирургия и др.)
- ◆ Проблема гемостаза в анестезиологии-реаниматологии

По вопросам участия обращайтесь:

Анастасия Тихомирова

Тел. +7 (495) 646-01-55 доб. 193; моб. +7 (929) 583-90-92

E-mail: spasti_zhizn@ctogroup.ru

VI Национальный конгресс ПЛАСТИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ, ЭСТЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА И КОСМЕТОЛОГИЯ

«Radisson Royal Hotel, Moscow»
10–12 декабря 2017 года

При поддержке:

Министерства здравоохранения РФ
Департамента здравоохранения города Москвы
Российской академии наук
Российского общества пластических, реконструктивных и эстетических хирургов
Российского общества хирургов
Российского общества реконструктивной микрохирургии
Кафедры пластической и реконструктивной хирургии, косметологии и клеточных технологий ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Национального альянса дерматологов и косметологов
Общества эстетической медицины
Общества специалистов эстетической медицины
Межрегиональной общественной организации специалистов ботулинотерапии

Основные темы научной программы:

- Пластическая хирургия:
 - и эстетика
 - и общая хирургия
 - и челюстно-лицевая хирургия
 - и нейрохирургия
 - и онкология
 - и травматология и ортопедия
 - и гинекология
 - и офтальмология
 - и оториноларингология
 - и детская хирургия
 - и урология
 - Трансплантология в пластической хирургии. Социальная значимость
 - Робототехника в пластической хирургии
 - Аспекты психологии в пластической хирургии и косметологии
 - Развитие эстетического подхода пластического хирурга методами изобразительного искусства в художественной студии
 - Анестезиология и реаниматология в пластической хирургии
- Регенеративная медицина
- Осложнения в косметологии (филлеры, нити, ботулинотерапия, лазеры)
- Проблемы дерматокосметологии
- Эстетическая медицина и косметология:
 - Комбинация малоинвазивных методов в косметологии: нитевые технологии, филлеры, ботулотоксины. Оптимальные алгоритмы, правильные сочетания, безопасность применения
 - В сессии «Дуэт пластического хирурга и косметолога» доклады впервые пройдут в новом формате. Одна проблема – два докладчика – разные решения: коррекция орбитальной зоны, губ, средней трети лица, формирование овала лица, скульптурирование тела в плюс и в минус
 - Методы косметологического воздействия в свете антивозрастной медицины. Последние открытия в фармакологии гиалуроновой кислоты, пептидная революция в косметологии, антиоксиданты в коррекции и профилактике старения
 - Практическая анатомия лица
 - Осложнения в косметологии (филлеры, нити, ботулинотерапия, лазеры)
 - В сессии примут участие приглашенные смежные специалисты – офтальмологи, ЛОР, неврологи, стоматологи
 - Проблемы дерматокосметологии. Дерматологический пациент на приеме у косметолога – акне, розацеа, атопический дерматит, псориаз и пр.
- Отдельные тематические блоки:
 - эстетическая флебология
 - эстетическая гинекология
 - трихология
 - коррекция фигуры
 - эстетическая стоматология
 - дерматоскопия и дерматоонкология
 - лазерные технологии
- Сестринское дело в пластической хирургии и косметологии

Место проведения: конгресс-парк гостиницы «Украина»

Адрес: Россия, Москва, Кутузовский проспект, 2/1, стр. 1

Официальный сайт конгресса: www.plastsur.ru

Конгресс-оператор

Организационно-технические вопросы,
участие в выставочной экспозиции

KST

ООО «KCT Интерфорум»,
г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
Тел. +7 (495) 722-64-20
Электронная почта: mail@interforum.pro

Научный комитет конгресса

Координатор научной программы по косметологии:
Шарова Алиса Александровна. Тел. +7 (916) 646-13-56
Электронная почта: alesa@mail.ru

Координатор научной программы по пластической хирургии:
Шаробаро Валентин Ильич. Тел. +7 (499) 245-73-88
Электронная почта: mail@interforum.pro

* В программе возможны изменения

ВКЛЮЧИ ЗЕЛЕНЬ!



ДЛЯ БЫСТРОГО ОБЛЕГЧЕНИЯ ДИЗУРИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ^{2,3}:

- Тамсулозин от Берлин-Хеми/А. Менарини
- Европейское качество по доступной цене!⁴
- Упаковки по 30 и 100 капсул = 30 или 100 дней непрерывной терапии
- 1 капсула в сутки²

1. Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 № 2724-р "Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2016 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи" 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Профлосин® от 13.10.2016

3. Akin Y et al. // International Urology and Nephrology, 2013 Vol. 45, Issue 1, pp 45-51.

4. Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно-необходимых и важнейших лекарственных препаратов (по состоянию на 27.09.2016) (Электронный ресурс) - URL: <http://grls.rostminzdrav.ru/pricelims.aspx> (дата обращения 27.09.2016)

Показания к применению. Лечение дизурических расстройств при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ). **Способ применения и дозы.** Внутрь, по 1 капсуле 1 раз в сутки после завтрака или первого приема пищи. Капсулу следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. Капсулу нельзя делить на части или размалывать, так как это может повлиять на скорость высвобождения действующего вещества. Учитывая прогрессирующий характер заболевания, симптоматическая терапия может проводиться длительно. Длительность лечения определяет врач.

Побочное действие. Возможные побочные эффекты при применении препарата приведены ниже по нисходящей частоте возникновения: часто (<1/10, ≥1/100), нечасто (<1/100, ≥1/1000), редко (<1/1000, ≥1/10000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (по имеющимся данным установить частоту не представляется возможным), включая отдельные сообщения. Нарушения со стороны нервной системы: часто – головокружение; нечасто – головная боль; редко – обморочные состояния. Нарушения со стороны органа зрения: частота неизвестна: – нечеткость зрения, нарушения зрения. Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – ощущение сердцебиения, ортостатическая гипотензия. Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и органов средостения: нечасто – ринит; частота неизвестна – эликтаксис (носовое кровотечение). Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто – запор, диарея, тошнота, рвота; частота неизвестна – сухость во рту. Нарушения со стороны репродуктивной системы: часто – нарушения эякуляции, ретроградная эякуляция, анэякуляция; очень редко – приапизм. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – сыпь, кожный зуд, крапивница; редко – ангионевротический отек; очень редко – синдром Стивенса-Джонсона; частота неизвестна – многоформная эритема, эксфолиативный дерматит. Общие нарушения: нечасто – астения. В ходе пострегистрационных наблюдений были зарегистрированы случаи развития синдрома интраоперационной нестабильности радужной оболочки глаза (синдром узкого зрачка) при операции по поводу катаракты или глаукомы у пациентов, принимавших тамсулозин. Опыт постмаркетингового применения в дополнение к перечисленным выше побочным эффектам на фоне применения тамсулозина были зарегистрированы отдельные случаи фибрилляции предсердий, нарушения ритма сердца, тахикардия и диспноэ. Поскольку данные спонтанные сообщения поступали после выхода препарата на рынок по всему миру, не представляется возможным с достаточной степенью надежности оценить частоту развития данных явлений и их связь с применением тамсулозина.

Условия отпуска. Отпускают по рецепту.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>
Информация для специалистов здравоохранения. Подробная информация о препарате содержится в инструкции по применению от 13.10.2016. RU_PROF_02_2016_Print утверждено 31.10.2016

 **БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

реклама

Простамол® Уно

пальмы ползучей плодов экстракт

1

КАПСУЛА в день¹

2

ПОКАЗАНИЯ

- доброкачественная гиперплазия предстательной железы¹
- хронический простатит^{1*}

**ДЛИТЕЛЬНОСТЬ
ТЕРАПИИ**

НЕ ОГРАНИЧЕНА¹



Одобрено
Российским обществом
урологов²

**Патогенетическое
действие¹**



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

* для устранения дизурических симптомов при хроническом простатите
1. Инструкция по медицинскому применению препарата Простамол® Уно от 16.06.2014
2. Письмо Председателя РОУ Аляева Ю.Г. от 27.11.2015

Простамол® Уно; МНН Пальмы ползучей плодов экстракт; Лекарственная форма: капсулы; Показания к применению: Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (I и II стадии); Устранение дизурических симптомов (расстройство мочеиспускания, ночная поллакиурия, болевой синдром и др.) при хроническом простатите. Противопоказания: Индивидуальная непереносимость компонентов препарата. Способ применения Препарат Простамол® Уно применяют по 1 капсуле (320 мг) 1 раз в сутки в одно и тоже время, после еды, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Длительность курса лечения не ограничена по времени. Рекомендуемая продолжительность курса терапии – не менее трех месяцев. Побочное действие: Возможны аллергические реакции на компоненты препарата. В редких случаях - дискомфорт со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, изжога (при приеме натощак). Условие отпуска из аптек: без рецепта.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>
Информация для специалистов здравоохранения. Подробная информация о препарате содержится в инструкции по применению от 16.06.14. RU_PROS_07_2016_Print утверждено 31.10.2016